RAPPORT



Evaluation de l'emploi de la pectine chez les enfants vivant sur les territoires contaminés par le césium

Etat de l'art et analyse critique des publications

DIRECTION DE LA RADIOPROTECTION DE L'HOMME



DIRECTION DE LA RADIOPROTECTION DE L'HOMME
BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Evaluation de l'emploi de la pectine chez les enfants vivant sur les territoires contaminés par le césium

Etat de l'art et analyse critique des publications

Jean-René JOURDAIN, Isabelle DUBLINEAU, Guillaume PHAN

Rapport IRSN/DRPH/2005-008

	Réservé à l'unité		Visas pour diffusion	
	Auteur(s)	Vérificateur*	Directeur de la DRPH	Directeur Général de l'IRSN
Noms	J.R. JOURDAIN	J. AIGUEPERSE	P. GOURMELON	J. REPUSSARD
Dates	02/11/2005	02/11/2005	02/11/2005	10/11/05
Signatures				

* Rapport sous assurance de la qualité

Table des matières

Table des illustrations

Introduction

Par courrier en date du 28 avril 2005 adressé à Monsieur Jacques Repussard, Directeur Général de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Monsieur Stéphane Chmelewsky, Ambassadeur de France en République de Biélorussie, a sollicité l'IRSN afin que soit engagée une évaluation pluraliste de l'efficacité de la pectine et de l'opportunité de son usage dans les territoires contaminés par les retombées radioactives consécutives à l'explosion du réacteur N°4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl.

Cette demande s'inscrit dans le cadre d'une présentation faite au cours d'une réunion du Comité d'Approbation du Programme CORE par le Professeur Vassili Nesterenko, membre de l'Académie Nationale des Sciences de Biélorussie, d'un projet dans lequel l'utilisation de la pectine constituait une composante importante. Lors de l'examen de ce projet, d'importantes divergences de points de vue sont apparues au sein du Comité sur le rôle que pourrait éventuellement jouer l'emploi de la pectine pour abaisser le niveau de contamination des enfants vivant dans les territoires touchés par les retombées.

La démarche retenue par l'IRSN a consisté à réaliser dans un premier temps une analyse bibliographique critique des arguments scientifiques et techniques avancés jusqu'à ce jour au sujet de la pectine afin d'identifier clairement les points de controverse ainsi que les éventuelles lacunes de connaissances sur son usage comme additif alimentaire dans les territoires contaminés par le césium. De plus, afin de disposer d'un ensemble cohérent de données, cette analyse s'est intéressée non seulement au rôle de la pectine sur le césium, mais également à ses autres utilisations chez l'homme.

Le fond scientifique sur lequel s'appuie l'analyse bibliographique entreprise a été constitué à partir d'une recherche réalisée à l'aide des principaux moteurs et bases de données utilisés par la communauté scientifique internationale (Academic Search Premier, Biosis, Embase, ISI, Medline, Pub Med, Science Direct, Scirus, Scopus, Springer Link). Cette recherche a permis de sélectionner 48 documents. Par ailleurs, dans un souci de complétude, ont été versés au dossier des rapports non publiés dans des revues scientifiques internationales mais présentant un intérêt particulier, certains faisant état de recommandations émises par les ministères russe et biélorusse en charge de la santé publique. Enfin, il convient de souligner que tous les documents transmis par le Professeur Vassili Nesterenko à l'Ambassadeur de France en République de Biélorussie ont également été analysés.

Ce rapport comprend 4 parties :

- La première dresse un bilan des connaissances sur les effets biologiques et médicaux de la pectine en nutrition humaine et en cas d'exposition aux métaux lourds.
- La deuxième présente une analyse critique des publications relatives aux effets biologiques et médicaux de la pectine en cas d'incorporation chronique de radionucléides. Afin de porter un regard critique sur la méthodologie mise en œuvre et sur la pertinence des conclusions présentées par les auteurs, les documents ont été analysés comme ils l'auraient été par des évaluateurs de comité de rédaction de revues scientifiques internationales. Par ailleurs, nous avons distingué les articles publiés dans des revues scientifiques (§ 2.1), les documents non publiés dans des revues scientifiques mais présentant les résultats de travaux expérimentaux (§ 2.2) et enfin, les rapports de synthèse non publiés dans des revues scientifiques et ne faisant pas état de résultats de travaux expérimentaux (§ 2.3).
- La troisième est une synthèse qui dégage les principaux enseignements de cette analyse bibliographique.
- La quatrième présente les propositions de l'IRSN quant aux travaux et études futurs qu'il conviendrait d'entreprendre afin de compléter les connaissances relatives à l'utilisation de la pectine en cas d'incorporation chronique de radionucléides.

Ainsi, la synthèse réalisée par l'IRSN repose au total sur 54 documents, dont 10 rédigés en langue russe. Ces derniers ont été traduits en anglais, traduction systématiquement vérifiée par une deuxième interprète de nationalité russe. Les références des documents analysés sont présentées à la fin de ce rapport, ceux ayant fait l'objet d'une traduction du russe vers l'anglais étant signalés par la mention [Article en Russe].

1. Etat de l'art sur les effets biologiques et médicaux de la pectine en nutrition humaine et en cas d'exposition aux métaux lourds

1.1 Structure et origine de la pectine

La pectine est un polymère d'acide galacturonique présent principalement dans les parois cellulaires végétales. Elle peut être extraite des pépins de fruits, de la pulpe et de l'écorce de pommes, d'agrumes, de betteraves sucrières, de tournesol ou encore d'algues. Il s'agit d'un polysaccharide anionique ramifié dont le poids moléculaire peut varier de 50 à 150 kilodaltons. Le squelette de la pectine est composé majoritairement d'unités d'acide D-galacturonique reliées par des liens glycosidiques α-(1→4) (figure 1).

Figure 1 : Structure unitaire du squelette de la pectine

La pectine peut présenter différents niveaux d'estérification quantifiés par le pourcentage de groupements carboxyliques estérifiés par une molécule de méthanol. Ainsi, trois catégories de pectine peuvent être distinguées [23] :

- La pectine est dite hautement méthylée lorsque le degré d'estérification est supérieur à 50 %.
- La pectine est dite faiblement méthylée lorsque le degré d'estérification est inférieur à 50 %.
- La pectine est appelée acide pectique lorsque le degré d'estérification est inférieur à 10 %.

Du point de vue métabolique, la pectine n'étant pas dégradée par les enzymes intestinales au cours de son passage dans l'estomac et l'intestin grêle, elle est présente sous forme macromoléculaire sur toute la longueur de l'intestin [15]. A la différence de la cellulose, l'autre principal composant des parois végétales, la pectine est intensivement dégradée au niveau du côlon [16,45].

Le caractère hydrophile et anionique de la pectine en solution a conduit à la proposer, au même titre que les alginates ou la cellulose, comme absorbant intestinal, les fonctions carboxyliques non estérifiées pouvant former des complexes avec les cations, tels que le calcium, le magnésium ou le fer, empêchant ainsi leur résorption digestive. Par ailleurs, elle est employée dans l'industrie agro-alimentaire en tant qu'additif gélifiant, épaississant, stabilisant ou émulsifiant. Enfin, elle entre dans la composition de spécialités pharmaceutiques pour ses propriétés anti-acides (GELOPECTOSE®), hémostatiques (ARHEMAPECTINE ANTIHEMORRAGIQUE®) ou anti-diarrhéiques (TANALONE®).

1.2 Utilisation de la pectine en nutrition humaine

De par ses propriétés physico-chimiques intrinsèques, la pectine peut jouer un rôle bénéfique en nutrition humaine en piégeant un certain nombre d'éléments présents dans la lumière intestinale, tels que les acides biliaires. Ainsi, ses interactions avec le métabolisme lipidique ont été identifiées depuis plusieurs années. En effet, les acides biliaires présentent la capacité de se lier à la pectine par la mise en jeu de mécanismes de liaison ou d'adsorption [20,32], contribuant ainsi à augmenter le pool d'acides biliaires excrétés, avec pour conséquence principale une diminution du pool d'acides biliaires présents dans l'organisme. Ce déséquilibre entre les pools présent et excrété se traduit alors par une augmentation de la synthèse d'acides biliaires et une réduction du cholestérol

hépatique, très probablement à l'origine de la **diminution des taux sériques de cholestérol** observés en cas d'administration de pectine [22,35].

Par ailleurs, a également été observée une **diminution de l'absorption intestinale des acides aminés, des sucres (tel que le glucose) ainsi que des ions sodiques et chlorures** suite à une administration orale de pectine [17,30,47,48]. Ces effets sont attribuables à une augmentation de la couche limite non mélangée présente à la surface mucosale [21]. La structure de la pectine administrée semble avoir une influence sur ces modifications d'absorption intestinale : ainsi, les pectines hautement méthoxylées présentent un effet inhibiteur sur l'absorption de glucose plus important que les pectines faiblement méthoxylées [30]. Ces résultats sont cependant à opposer à ceux obtenus par Chun et coll. qui indiquent une hyperplasie de la muqueuse intestinale et une augmentation des activités enzymatiques des membranes de la bordure en brosse [11].

Ainsi, les propriétés de la pectine se traduisent par une **augmentation générale de l'excrétion de molécules présentes dans le tractus gastro-intestinal**. Les effets de l'ingestion de pectine peuvent donc être bénéfiques (métaux, radionucléides) mais également délétères (minéraux, vitamines) en fonction des éléments considérés.

1.2.1 Effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux

Il est maintenant bien connu que les effets bénéfiques des fibres alimentaires ne doivent pas masquer leurs effets indésirables sur la disponibilité biologique de certains nutriments, notamment des minéraux et des vitamines. Des effets rachitogéniques ont été mis en évidence dès 1921 chez l'homme et le chien nourris avec un régime riche en céréales complètes [34]. Des déficiences multiples en minéraux, notamment en zinc, ont ainsi été observées chez des populations rurales se nourrissant de pain azyme [38]. L'effet inhibiteur des céréales sur ces minéraux, initialement attribué à la présence de l'acide phytique, a été étendu aux pectines dès 1978 [26]. Chez les porcs, l'apport alimentaire de pectine de pomme à des quantités supérieures à 2,5 % conduit à l'apparition de diarrhées [26]. Des dysfonctionnements du tractus gastro-intestinal sont également observés chez des rats recevant de la pectine de pomme faiblement estérifiée [9].

Les effets sur les minéraux dépendent du degré d'estérification et de la nature de la pectine administrée [18] : ainsi, une pectine faiblement methoxylée diminue l'absorption et la rétention des minéraux, conduisant alors à un déséquilibre des balances des éléments calcium, magnésium et zinc. Cet effet de la pectine se traduirait par une diminution de la biodisponibilité de ces éléments, comme cela a été démontré pour le Zn^{2+} [53]. De plus, les résultats de certaines études suggèrent un effet additionnel de la pectine sur la réabsorption des cations endogènes dans l'intestin. Ces études mettent donc en évidence un **effet néfaste de la pectine de pomme faiblement estérifiée sur les bilans minéraux, notamment calciques.** En conclusion, **les auteurs de ces études déconseillent l'utilisation des pectines faiblement estérifiées en nutrition humaine.**

Le tableau I présente une synthèse des données de la littérature relatives aux effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux. Il apparaît que **l'administration de pectine peut conduire à une diminution de la biodisponibilité en minéraux monovalents et divalents pour l'organisme, pouvant avoir pour conséquence un déficit nutritionnel en minéraux.** Cette conclusion est cependant à moduler en fonction de la nature de la pectine, notamment de son degré d'estérification.

<u>Tableau I</u> : Effets de la pectine sur la biodisponibilité en minéraux

M I N E R A U X

Nature pectine	Posologie	Durée traitement	Modèle	Effets	Référence
Pectine pomme	10 g	2 heures	In vitro	↓ Disponibilité Zn = Disponibilité Ca = Disponibilité Fe	Van Dick, 1996 [53]
Pectine citron	80 g/kg nourriture	9 jours	Rat	↑ Biodisponibilité Fe	Kim, 1996 [30]
Pectine pomme	2.5 %	10 jours	Porc	Haut HM : = Absorption et rétention de P, Ca, Mg et Zn Faible HM : ↓ Absorption de P, Ca, Mg et Zn	Bagheri, 1985 [1]
Pectine citron	2 %	4 semaines	Rat	= Turnover et absorption Fe	Baig, 1983 [2]
Pectine citron	2.5 %	6 semaines	Rat	↓ Taux sériques K, Na, Zn, Cu, Ca, Fe, Mg	El-Zoghbi, 2001 [18]
Pectine	36 g/jour	6 semaines	Homme	= Balance Ca	Cummings, 1979 [13]

HM: hautement méthoxylée ; LM, faiblement méthoxylée

1.2.2 Effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines

Plusieurs études ont recherché d'éventuels effets délétères de la pectine sur l'absorption intestinale de vitamines. Les premiers travaux se sont attachés à déterminer les effets de régimes riches en fibres sur la biodisponibilité en vitamine A [28,29], vitamine B12 [12], vitamine B9 [40] et vitamine E [46]. Une étude indique une **augmentation des taux sériques en vitamine A, si celle-ci est donnée conjointement avec la pectine de pomme** [26]. A l'inverse, une autre étude met en évidence une diminution des taux sériques de vitamine A après ingestion de fibres alimentaires [29]. **L'ingestion de pectine conduit à une déplétion en vitamines B12**, probablement *via* un effet sur le cycle entérohépatique [12], **ainsi qu'à une diminution de la biodisponibilité en vitamine E** [46], mais non en vitamine B9 [40].

Comme précisé précédemment, les effets de la pectine de pomme sont à moduler en fonction de la nature de cette pectine [19]. Néanmoins, **les résultats de ces travaux vont dans le sens d'une diminution de la biodisponibilité en vitamines, ce qui peut conduire à des déficits importants dans le cas d'utilisation chronique de fibres alimentaires**.

Enfin, il convient de souligner l'absence de publications scientifiques sur l'interaction fibres alimentaires et vitamines au cours des 15 dernières années. Il est probable que les effets délétères des fibres alimentaires sur la biodisponibilité en vitamines (et en minéraux) aient réduit l'intérêt de ces composants alimentaires en nutrition humaine.

L'ensemble de ces données analysées quant aux effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines est repris dans le tableau II. **La synthèse de ces travaux montre clairement une diminution de la biodisponibilité en vitamines pour l'organisme**. Des déficits nutritionnels en vitamines pourraient donc s'observer à plus ou moins long terme en cas d'administration chronique de pectine. **L'utilisation de pectine nécessiterait alors une supplémentation nutritionnelle, notamment en vitamines.**

Tableau II : Effets de la pectine sur la biodisponibilité en vitamines

VITAMINES

Nature pectine	Posologie	Durée traitement	Modèle	Effets	Référence
Pectine pomme	15 g	unique	Homme	↑ taux sérique Vitamine A	Kasper, 1979 [28]
Mélange fibres alimentaires		5 semaines	Rat	↓ taux sérique Vitamine A	Khokhar, 1990 [29]
Pectine	5 %	19 jours	Rat	Déplétion vitamine B12	Cullen, 1989 [12]
Pectine	3, 6, 8 %	8 semaines	Rat	↓ Disponibilité Vitamine E (pectine >6 %)	Schaus, 1985 [46]
Pectine Lignine Alginate	3 %		In vitro Poulet	= Disponibilité vitamine B9	Ristow, 1982 [40]
Pectine citron	7 %	4 semaines	Poulet	↓ Disponibilité béta-carotène	Erdman, 1986 [19]
Pectine citron	150 mg/kg corporel	unique	Femme	↓ Disponibilité béta-carotène, lycopène, lutéine	Riedl, 1999 [39]

1.3 Effets de la pectine dans le cas d'exposition aux métaux lourds

L'utilisation de la pectine comme molécule permettant l'élimination de radionucléides et métaux lourds a été expérimentée chez l'animal et chez l'homme dès 1977 [24,41,49].

Plusieurs travaux ont rapporté l'utilisation de fibres alimentaires telles que la pectine comme agent décorporant dans des modèles expérimentaux d'empoisonnement au plomb, au cadmium ou au mercure [24,31,33,42,43,54]. **Ces études ne montrent pas de façon unanime un effet bénéfique des fibres alimentaires sur la diminution de la rétention des métaux lourds au niveau de l'organisme.** Certains résultats sont contradictoires, probablement en raison des conditions expérimentales, de la composition et/ou de la posologie du régime (nature des fibres alimentaires), ainsi qu'en fonction du métal considéré. Ainsi, **aucune étude n'a réellement mis en évidence d'effet réducteur significatif de la pectine sur les taux tissulaires de cadmium** [31,42]. **L'addition de pectine associée à du kaolin n'apporte aucun bénéfice en termes d'absorption et d'excrétion urinaire de plomb** [54]. De même, **l'utilisation de pectine ne modifie pas de façon significative les taux tissulaires et sanguins en mercure**, alors que l'ingestion de son de froment ou d'enveloppes de graines de fleur de tournesol semble diminuer efficacement les taux tissulaires en mercure [33,43]. Les auteurs émettent l'hypothèse que c'est la composante lignine du son qui se lierait aux ions métalliques [43]. Il convient cependant de noter que des expériences réalisées chez le rat montrent **un effet prophylactique de la pectine de pomme en cas d'intoxication au plomb** [9].

Une étude réalisée *in vitro* a montré par ailleurs que **la pectine de betterave présentait une haute affinité pour les ions Pb^{2+} et Cu^{2+}, la pectine de pomme pour les ions Co^{2+} et la pectine de citron pour les ions Ni^{2+}** [27]. Dans cette étude, les auteurs démontrent des propriétés de liaison de la pectine avec les ions Cd^{2+} très faibles, ce qui est en accord avec les études montrant que l'ingestion de pectine n'a pas d'effet significatif sur les taux tissulaires de cadmium. Des résultats similaires ont été obtenus par d'autres auteurs qui montrent que la liaison du cadmium avec les fibres alimentaires est variable en fonction de la nature des fibres [31]. De façon intéressante, les fibres alimentaires qui présentent la liaison la plus forte avec le cadmium (lignine et Na

carboxymethylcellulose) sont celles qui ont l'effet inhibiteur le plus marqué sur l'absorption intestinale de cadmium.

Conjointement, des études chez l'homme ont été menées sur l'utilisation prophylactique de la pectine pour des travailleurs exposés au mercure ou au plomb [14,50,52]. L'ingestion quotidienne pendant plusieurs semaines d'une préparation à base de plusieurs substances actives (PVP pour *Pectin Vitamin Preparation*, complexe contenant notamment de la cellulose, des pectines et des vitamines) permet de réduire la plombémie et d'améliorer les paramètres plasmatiques classiquement altérés au décours d'une exposition au plomb [41,49]. Ces résultats témoignent de **l'efficacité de ce traitement dans le cas d'une contamination chronique au plomb** [50]. Une efficacité similaire a également été observée chez des enfants vivant dans un environnement contaminé par un grand nombre de produits toxiques (plomb, arsenic, cuivre, chrome et cadmium) [14]. Cependant, l'utilisation d'une mixture comprenant plusieurs substances naturelles actives **ne permet pas de discriminer l'efficacité respective de chacune des substances entrant dans la composition du mélange administré**.

En conclusion, l'analyse des travaux réalisés sur **l'utilisation de fibres alimentaires pour permettre la décorporation des métaux lourds ne met en évidence d'effets bénéfiques marqués de ces fibres que dans le cas d'exposition au plomb** (Tableau III). Les éventuels effets bénéfiques sur d'autres métaux comme le cadmium sont plus controversés. De plus, afin de se prononcer de façon définitive sur l'efficacité de la pectine dans le cadre de la prise en charge d'exposition aux métaux lourds, des études devront nécessairement être conduites en procédant à des administrations de la seule pectine.

Tableau III : Effets de la pectine en cas d'exposition aux métaux lourds

METAUX LOURDS

Nature pectine	Posologie	Durée traitement	Modèle	Effets	Référence
Pectine	10 g/L	24 heures	In vitro	Liaison avec Cd et Pb	Rose, 1987 [42]
Pectine betterave Pectine pomme Pectine citron	5 g/L	4 heures	In vitro	Haute affinité pour Pb Haute affinité pour Co Haute affinité pour Ni Pectines : Très faible affinité pour Zn et Cd	Kartel, 1999 [27]
Pectine	40 g/kg nourriture	4 semaines	Rat	↑ rétention Cd = rétention Pb	Rose, 1987 [42]
Pectine pomme	6 mg/jour	6 semaines	Rat	Effet sur Pb pour pectine estérifiée à 32%	Bondarev, 1979 [9]
PVP	3-4 g/jour	4 semaines	Travailleurs	↓ Pb dans urine	Trakhtenberg, 1995 [50]
PVP		3-4 semaines	Enfants	↓ Pb dans sang	Degtiareva , 2001 [14]
Phytosorbent	10 g	12 jours	Lapin	↓ Hg dans tissu	Lapina, 2000 [33]
Pectine citron	2.5 %	6 semaines	Rat	↓ taux sérique Pb et Cd	El-Zoghbi, 2001 [18]
Pectine	1 %	6 semaines	Rat	↓ toxicité Pb = absorption Pb = excrétion urinaire Pb	Wapnir, 1980 [54]
Pectine citron	133 mg/kg	7 jours	Rat	= taux tissulaires Cd	Kiyozumi, 1982 [31]
Pectine	50 g/kg	3 mois	Souris	= élimination Hg = taux tissulaires Hg	Rowland, 1986 [43]

2. Effets biologiques et médicaux de la pectine en cas d'incorporation chronique de radionucléides : analyse critique des publications

Comme décrit dans l'introduction de ce rapport, cette partie présente une analyse critique de chacun des documents en s'attachant à en faire un résumé et à émettre des commentaires quant à la méthodologie mise en œuvre et aux conclusions tirées par les auteurs. Pour chacun des 3 paragraphes de ce chapitre, les documents analysés sont présentés par ordre chronologique de publication.

2.1 Analyse des articles publiés dans des revues scientifiques

1er article (1991) - Further improvement in the administration of pectin as a preventive agent against absorption of radionuclides by human body.
Romanenko AYe, Derevyago IB, Litenko VA, Obodovich AN.
Gig Tr Prof Zabol 12:8-10 (1991). [Article en Russe] [Référence 41].

Résumé

Les auteurs présentent dans cet article les expérimentations conduites afin d'évaluer le potentiel thérapeutique d'une **préparation à base de pectine et de vitamines (PVP)** obtenue à partir du recyclage de restes d'agrumes, de **vitamine P**, de **vitamines du groupe B** (B_1 et B_2), de **vitamine PP** (mélange d'acide nicotinique et de nicotinamide), et de **vitamine C** (acide ascorbique, acide dehydroascorbique). L'efficacité de ce produit a été évaluée expérimentalement sur le ^{85}Sr et le ^{137}Cs. L'expérience a été conduite sur 30 rats femelles albinos répartis en deux groupes de 15. Le premier groupe a reçu une nourriture classique (groupe témoin), tandis que l'autre groupe a reçu le même régime alimentaire supplémenté de 350 mg de PVP. Après une semaine d'adaptation des animaux au régime alimentaire, les radionucléides ont été introduits dans la nourriture pendant 30 jours jusqu'à l'obtention d'une charge corporelle de 1306 Bq de ^{85}Sr/animal et de 343 Bq de ^{137}Cs/animal. Les teneurs en radionucléides incorporés chez les animaux ont été déterminées par spectrométrie gamma (unité Ortec, détecteur à scintillation NaI, Bicron™, USA) tous les 3 jours.

Après **30 jours** d'expérimentation, les animaux ne présentaient pas de signes d'altération de leur santé et la **PVP** (350 mg/animal/jour) a permis une réduction significative de l'accumulation du **^{85}Sr (-56,6 %)** et du **^{137}Cs (-27,6 %)** dans l'organisme par rapport au groupe témoin ($p<0,05$). Les résultats sont également comparés à ceux obtenus dans des études antérieures réalisées avec de la **pectine d'agrume pure** ou avec de l'**alginate de sodium** : ils montrent que la **PVP est environ deux fois plus efficace que la pectine donnée seule** et qu'elle présente une **efficacité comparable à l'alginate de sodium vis-à-vis du ^{85}Sr**. Dans le cas du **^{137}Cs**, la **PVP est environ 1,5 fois plus efficace que les autres substances**. Les auteurs concluent que la consommation de ce supplément alimentaire PVP peut permettre une réduction significative de l'absorption intestinale de strontium et de césium présents dans les aliments ; les auteurs préconisent une posologie journalière de 4 à 6 grammes de PVP.

Analyse

Cette étude a le mérite de proposer un produit composé de substances communément admises dans l'alimentation (pectine d'agrume) ou utilisées comme adjuvant (cellulose), ainsi que de suppléments alimentaires (vitamines). L'intérêt des additifs (cellulose, vitamines) dans le mélange « PVP » pour accroître l'efficacité de la pectine semble être démontré. **Cependant, les auteurs ne précisent pas si la quantité absolue de pectine pure administrée est équivalente à celle utilisée au cours d'études antérieures.** Par ailleurs, à dose équivalente en agents absorbants (pectine + cellulose), **le mélange complexe PVP ne semble pas présenter un intérêt supplémentaire en termes d'efficacité d'absorption des radionucléides par rapport à l'alginate pur** qui est quant à lui déjà bien connu pour ces propriétés.

Le protocole expérimental est relativement satisfaisant pour évaluer l'effet chélateur dans le tractus gastro-intestinal, à la fois sur le ^{85}Sr et ^{137}Cs. Cependant, **l'étude ne permet pas d'estimer l'effet annexe recherché et annoncé par les auteurs, à savoir un effet « décorporant »**

proprement dit. Par ailleurs, la PVP étant administrée en même temps que les aliments contaminés, **cette étude n'apporte pas les éléments permettant de juger de son efficacité préventive en dehors des prises alimentaires.** Dès lors, **ces travaux évaluent seulement le pouvoir bloquant de la PVP sur l'absorption intestinale des radionucléides mais n'apporte pas d'informations quant à son pouvoir décorporant de radionucléides préalablement incorporés dans l'organisme**. Pour cela, il aurait fallu contaminer au préalable les animaux, effectuer une mesure de leur niveau de contamination afin de disposer d'un point zéro, puis réitérer ces mesures après administration de la PVP.

D'autre part, le mode de contamination des aliments par le césium 137 ou le strontium 85 n'est pas précisé, ce qui **ne permet pas de prendre en compte des éventuels phénomènes de complexation de ces radionucléides avec les composants intrinsèques de la nourriture administrée.** En effet, il n'en va pas de même quant à la biodisponibilité des radionucléides si ces derniers sont incorporés selon un mode incubatoire (mise en contact des aliments avec une solution aqueuse de radionucléides) ou si les aliments ont été contaminés dans des conditions réelles, c'est-à-dire obtenus à partir de plans de culture pratiquée sur un sol contaminé par les radionucléides.

De plus, les tests statistiques ne sont pas définis et l'échantillonnage (15 rats par groupe) suggère que le test de Student a été utilisé et que les auteurs ont considéré une distribution « normale » des moyennes afin de pouvoir comparer les groupes entre eux.

Enfin, **la comparaison d'efficacité du PVP avec le bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique), connu pour son pouvoir décorporant du césium par voie orale, n'a pas été réalisée.**

2ème article (1992) - The use of pectin-containing enterosorbents in exposure to radionuclides and heavy metals.
Trakhtenberg IM, Litenko VA, Derevyago IB, Demchenko PI, Mikhailovskii SV.
Lik Sprava 5:29-33 (1992). [Article en Russe]. [Référence 49]

Résumé

En 1992, Trakhtenberg et al, de l'Institut de Recherche sur les Maladies Professionnelles en Ukraine, ont poursuivi des travaux sur le composé **PVP** développé précédemment. Dans une étude conduite chez l'animal (rat albinos femelle sans souche) et selon un protocole expérimental semblable aux études de Romanenko et al en 1991 [41], mais cette fois-ci sur un nombre total de 96 animaux, l'efficacité en terme de blocage de l'absorption intestinale du ^{85}Sr et ^{137}Cs alimentaires par la PVP a été comparée à celle de la pectine d'agrume pure et à l'alginate de sodium. La nouveauté de cette étude réside dans le fait que la PVP a également été utilisée en étant intégrée dans des aliments courants (pain et saucisse). De plus, un autre composé appelé **Karboflavit** et résultant de la combinaison de **poudre de pectine, de vitamines et de charbon actif** a également été évalué. Les auteurs ont posé comme hypothèse que l'association de pectine et de vitamines pouvait permettre de lier sélectivement le ^{137}Cs et le ^{85}Sr, tandis que le charbon actif pouvait engendrer une détoxification générale par adsorption de biomolécules de divers poids moléculaires formées dans le tractus gastro-intestinal sous l'influence des rayonnements ionisants.

Comme précédemment, après 30 jours de traitement, la PVP permet de réduire de 52 % l'accumulation du ^{85}Sr et de 27 % celle du ^{137}Cs chez les animaux ($p<0,05$), l'efficacité atteignant un plateau à partir du 14ème jour dans le cas du ^{137}Cs. Les résultats montrent que **la PVP serait environ deux fois plus efficace que la pectine d'agrume pure sur l'absorption du ^{85}Sr et d'efficacité équivalente à celle de l'alginate de sodium**.

S'agissant du **^{137}Cs**, **l'efficacité de la PVP serait environ 1,5 fois plus importante que les deux autres substances** (pectine d'agrume pure et alginate de sodium) selon les auteurs. En revanche, l'adjonction de PVP dans le pain ou les saucisses semble diminuer légèrement l'efficacité de la PVP pure. Enfin, la combinaison **Karboflavit** permet une réduction de l'accumulation du **^{85}Sr** (**-40 %**) et du **^{137}Cs (-30 %)** par rapport aux animaux du groupe témoin, avec cependant une **efficacité plus faible que celle de la PVP pure**. Toutefois, il est conclu que pour une prophylaxie de masse, l'addition de préparation telle que la **PVP à des aliments courants, de PVP sous forme de comprimés,** ou encore de combinaisons telles que le **Karboflavit** associant pectine et charbon actif

pourrait permettre une absorption efficace des métaux lourds et radionucléides au niveau intestinal.

Analyse

De même que pour la référence [41], **aucune quantité en valeur absolue pour les différents composés** (charbon actif, pectine, aliments supplémentés, Karboflavit) **n'est clairement explicitée**. Nous pouvons seulement supposer que les doses étaient équivalentes afin de pouvoir valider de façon pertinente les résultats de comparaisons. **D'autres détails expérimentaux tels que le nombre d'animaux par groupe ou le test statistique utilisé pour l'analyse ne sont également pas mentionnés**. Par ailleurs, **le mode de contamination des aliments administrés n'est pas précisé**, les auteurs se contentant d'indiquer qu'ils se sont placés dans des conditions permettant de simuler approximativement le mode d'entrée des radionucléides dans l'organisme.

Au final, cet article a rapporté la faisabilité de formulations d'aliments supplémentés en agents entéro-absorbants ainsi qu'une association de plusieurs « principes actifs » (charbon actif + pectine vitaminée) **sans avoir réellement pu quantifier l'efficacité relative d'un produit par rapport à un autre**. **Toutefois, l'effet d'un agent absorbant intestinal**, quel qu'il soit, sur la réduction de la charge corporelle en radionucléides, **reste manifeste par rapport aux animaux non traités**. **Néanmoins, cette étude n'apporte pas d'éléments suffisamment objectifs permettant de se prononcer clairement sur le rôle de la pectine par rapport aux autres substances administrées.**

3ème article (2003) - Chronic Cs-137 incorporation in children's organs.
Bandazhevsky YI.
Swiss Med Wkly 133:488-490 (2003). [Référence 5]

Résumé

Youri Bandazhevsky publie pour la première fois dans une revue internationale ses observations d'**incorporation chronique de ^{137}Cs dans l'organisme des enfants** vivant dans les zones rurales de Biélorussie touchées par les retombées de Tchernobyl.

Ces études portent sur des enfants nés après mars 1987 qui n'ont pas été exposés à l'iode radioactif au moment de l'accident même *in utero*. Selon l'auteur, les enfants se contaminent par le lait maternel puis par consommation de lait de vache et de produits issus des fermes locales ainsi que par des baies, champignons ou gibiers de la forêt. Les résultats de mesures spectrométriques d'organes prélevés en 1997 après **autopsie** ont porté sur des **nourrissons** (< 6 mois), des **enfants** (52 enfants âgés de moins de 10 ans de la région de Gomel et étudiés depuis 1997) ainsi que sur des **adultes**.

Les résultats présentés dans cet article montrent que le **^{137}Cs** s'accumulerait davantage chez les enfants que chez les adultes et se concentrerait en particulier dans les glandes endocrines telles que la **thyroïde** (jusqu'à 2054 ± 288 Bq/kg), les **surrénales** (1576 ± 290 Bq/kg), le **pancréas** (1359 ± 350 Bq/kg), le **thymus** (930 ± 278 Bq/kg) ainsi que dans les **muscles squelettiques** (902 ± 234 Bq/kg), la **rate** (608 ± 109 Bq/kg) ou encore le **cœur** (478 ± 106 Bq/kg). Dans le foie, le ^{137}Cs se concentrerait 6 fois moins (347 ± 61 Bq/kg) que dans la thyroïde qui reste l'organe le plus touché. L'auteur souligne l'importance de poursuivre les études cliniques, épidémiologiques, anatomo-pathologiques ou expérimentales afin de vérifier la corrélation entre cette accumulation chronique du radionucléide dans l'organisme avec l'incidence de pathologies et de désordres fonctionnels observés chez les enfants vivant dans ces régions. En termes de mesure curative, il est proposé de placer les enfants au moins un mois par an dans un environnement « propre » (sanatorium) où ils recevraient une nourriture non contaminée.

Analyse

Cet article ne permet pas de conclure quant à une différence de comportement d'accumulation du césium 137 entre les enfants et les adultes. En effet, l'étude comparative entre les deux groupes de populations ne mentionne à aucun moment le nombre d'adultes observés, le nombre d'enfants examinés étant seulement de 6. **Par ailleurs, cette étude n'est validée par aucun test statistique permettant de se prononcer sur la significativité des différences observées** au niveau

des 8 organes prélevés sur les adultes et les enfants (myocarde, cerveau, foie, thyroïde, reins, rate, muscle squelettique et intestin grêle). Enfin, la méthodologie mise en œuvre pour la mesure des concentrations en césium 137 dans les organes prélevés n'est pas précisée et les incertitudes de mesure ne sont également pas mentionnées.

4ème article (2003) - Cardiomyopathies au Césium-137.
Bandazhevsky YI, Bandazhevskaya G.
Cardinale XV 8:40-43 (2003). [Référence 4]

Résumé

Dans cet article de la revue de cardiologie Cardinale en langue française, les travaux de Youri Bandajevsky et de Galina Bandajevskaya décrivant de nouvelles formes de cardiomyopathies au ^{137}Cs ont été rapportés par le Pr Michel Fernex de la faculté de médecine de Bâle (Suisse) et traduits du Russe par Wladimir Tchertkoff en 2003.

Travaux se rapportant aux pathologies cardiovasculaires observées

Dans les régions du sud de la Biélorussie, des mesures anthropogammamétriques de la population ainsi que des mesures spectrométriques d'organes après autopsie ont montré que **les enfants accumulent** dans l'organisme **3 à 5 fois plus de ^{137}Cs que les adultes,** en particulier au niveau des surrénales, des reins, de la glande thyroïde, du pancréas, du thymus, des muscles squelettiques et cardiaque, de la paroi intestinale et de la rate. Par ailleurs, les **enfants** présentent à **l'examen clinique** une forte incidence (un enfant sur deux dans les régions fortement contaminées) d'**hypertension artérielle**, de **tachycardie** et souffrent de **fatigue**, de **dyspnée d'effort**, de **douleurs précordiales** et parfois d'**insuffisance cardiaque**, cardiopathie qui peut conduire à une mort subite. **L'électrocardiogramme (ECG)** de ces enfants fatigués peut montrer des **troubles de la conduction**, un **bloc de branche incomplet**, des **anomalies de la repolarisation** et une **arythmie sinusale marquée**.

De plus, selon les auteurs, ces **signes cliniques** et ces **altérations électrocardiographiques** semblent **directement proportionnels à la charge du ^{137}Cs** dans l'organisme :

- De 0-10 Bq/kg corporel : 80 % des enfants présentent un ECG normal.
- De 11-36 Bq/kg corporel : 2 enfants sur 3 présentent des anomalies à l'ECG.
- De 37-100 Bq/kg corporel : 80 à 90 % des enfants présentent des altérations électrocardiographiques plus marquées.

Chez les **adultes**, des **troubles de l'adaptation cardiaque à l'effort** surviennent pour une charge chronique en césium supérieure à 20-30 Bq/kg corporel.

Des signes d'insuffisance cardiaque chronique surviennent pour une charge moyenne de 136 ± 33 Bq/kg de myocarde et l'examen anatomo-pathologique révèle une **dégénérescence et une nécrose des fibres myocardiques** (myocytolyse avec pycnose des noyaux) dues à l'accumulation chronique du césium. D'autres organes tels que les glandes endocrines et les reins présentent également une **atteinte dégénérative** : le **dysfonctionnement thyroïdien** peut contribuer aux **manifestations cardiaques** et l'**atteinte rénale** pourrait rendre compte de la fréquence de l'**hypertension artérielle** dans cette population.

Travaux se rapportant à l'efficacité de la pectine

Les auteurs ont rapporté qu'un traitement absorbant à base de poudre de **pectine de pomme** permettait de **réduire la charge corporelle en ^{137}Cs** trois fois plus rapidement qu'un régime alimentaire dépourvu de ^{137}Cs et ont observé une **réversibilité de certains symptômes** (étude sur 94 enfants de 7 à 17 ans) ainsi qu'une **normalisation de l'ECG,** à condition que la réduction de la charge en ^{137}Cs soit significative. En revanche, le **traitement ne permet pas de normaliser l'hypertension artérielle** des enfants. Les auteurs concluent sur l'intérêt de réaliser des cures de pectine de 3 à 4 semaines et de les répéter trois fois par an.

Analyse

Travaux se rapportant aux pathologies cardiovasculaires observées

L'accumulation de l'élément Cs et son implication dans les pathologies cardiovasculaires observées ne reposent que sur des informations purement descriptives fournies par les auteurs. En particulier, **aucun tracé d'ECG ne figure dans cet article permettant de s'assurer de la réalité des troubles de conduction décrits**. Ce point est d'ailleurs souligné par la rédaction de la revue qui précise dans un encadré introductif de l'article que « *sans doute aurions-nous souhaité disposer de l'analyse de la totalité des ECG enregistrés et des résultats d'échocardiogrammes* » en ajoutant que « *le dossier comporte les éléments essentiels, à savoir des examens histologiques du myocarde et les dosages de l'isotope en cause, le césium 137* ».

S'agissant des mesures anthroporadiamétriques, aucune information n'est fournie quant au type de matériel utilisé et aux conditions de réalisation de l'examen, les auteurs se contentant d'indiquer que « *l'enfant doit rester assis 3 minutes sur le fauteuil* ». Il n'est en particulier pas fait mention de la géométrie de comptage, de la distance entre le détecteur et l'enfant, de l'importance du bruit de fond et de sa prise en compte dans les résultats des mesures réalisées. Par ailleurs, **la relation entre les niveaux de contamination par le césium 137 et le pourcentage d'ECG qualifiés d'altérés par les auteurs ne s'appuient sur aucune donnée quantitative** : à aucun moment, ne sont mentionnés les conditions dans lesquelles ces résultats ont été obtenus, le nombre d'enfants examinés, les examens complémentaires éventuellement réalisés afin d'étayer le diagnostic, etc.

S'agissant des examens histologiques du myocarde, une seule image est présentée dans le document : elle concerne « *une femme de 67 ans ayant vécu dans un village hautement contaminé par le césium 137* », sans qu'aucune précision ne soit apportée (niveau de contamination, nom du village, durée de l'exposition, examens complémentaires pratiqués, conditions du décès, etc.). Par ailleurs, les auteurs n'indiquent pas dans quelle mesure les anomalies histologiques pourraient être simplement à mettre en relation avec les conditions de vie de cette patiente et les autres pathologies sous-jacentes qu'elle pouvait présenter. A ce sujet, les auteurs mentionnent une atteinte dégénérative des glandes endocrines et des reins, sans apporter de précision supplémentaire et de description exhaustive de la typologie histologique de ces atteintes.

Travaux se rapportant à l'efficacité de la pectine

S'agissant de l'efficacité de la pectine sur la contamination par le césium 137 et secondairement, sur les troubles cardiovasculaires observés, bien que les auteurs indiquent que l'étude a porté sur 94 enfants âgés de 7 à 17 ans, ils ne décrivent avec précision que le cas d'une jeune fille de 14 ans chez laquelle a été observée la disparition d'un bloc de branche droit incomplet après 16 jours de traitement. Ce trouble de la conduction n'est pas étayé par un tracé électrocardiographique et les autres étiologies de cette pathologie n'ont pas été recherchées.

Au final, cet article ne permet en aucun cas d'affirmer de façon scientifiquement indiscutable l'existence d'une quelconque relation entre la contamination par le césium 137 et les troubles cardiovasculaires observés chez les enfants vivant sur les territoires contaminés.

5ème article (2004) - Reducing the 137Cs-load in the organism of 'Chernobyl' children with apple-pectin.
Nesterenko VB, Nesterenko AV, Babenko VI, Yerkovich TV, Babenko IV.
Swiss Med Wkly 134:24-27 (2004). [Référence 36]

Résumé

Dans cette publication internationale de 2004, Nesterenko et al, chercheurs à l'Institut **Belrad** en Biélorussie, présentent les résultats d'une étude clinique qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la **pectine de pomme** sur la réduction de la charge corporelle du ^{137}Cs chez les enfants contaminés de Tchernobyl et recevant une alimentation radiologiquement propre.

L'**essai clinique randomisé** a été réalisé sur **64 enfants**, en **double aveugle**, **contre placebo** et après approbation d'un **comité d'éthique**. Au cours d'un séjour d'une durée d'un mois dans un

sanatorium, les enfants ont tous reçu une alimentation radiologiquement propre et ont été répartis en 2 groupes : 32 enfants ont reçu un supplément de **5 grammes de pectine de pomme** en poudre (contenant **15 à 16 % de pectine pure**) dilués dans de l'eau, **2 fois par jour** au moment des repas pendant une durée de **3 semaines** ; les 32 autres enfants ont reçu une poudre placebo dans les mêmes conditions.

Des mesures anthropogammamétriques ont été effectuées au début et à la fin de l'essai clinique et ont montré qu'avant la cure, les enfants présentaient tous une charge moyenne en césium 137 de **30 Bq/kg** corporel. **A la fin de la cure, une réduction de la charge en ^{137}Cs a été observée pour tous les enfants ; cependant, ceux ayant reçu de la pectine présentaient une réduction de plus 62,6 % du ^{137}Cs corporel (charge finale en ^{137}Cs autour de 11,3 Bq/kg), soit une efficacité 4,5 fois supérieure par rapport au groupe témoin, pour lequel la réduction n'a été que de 13,9 % (charge finale en ^{137}Cs de 25,8 Bq/kg).** Cette différence entre les deux groupes a été qualifiée de significative (p<0,01). Aucun problème d'intolérance au traitement n'a été relevé. Les auteurs concluent que ce type de protocole de traitement par de la pectine de pomme permettrait une réduction significative de la charge corporelle en radionucléide en moins de 3 semaines à raison d'une accumulation inférieure à 20 Bq/kg, valeur seuil que Bandazhevsky considère comme potentiellement associée à l'apparition de pathologies tissulaires spécifiques.

Analyse

Le protocole de cet essai clinique semble globalement correct et bien documenté. Le retrait de 6 enfants avant la fin de l'essai est clairement explicité et le nombre final d'enfants pris en compte dans chaque groupe reste statistiquement satisfaisant (n = 28 dans le groupe témoins, 14 filles/14 garçons ; n = 30 dans le groupe traité, 15 filles/15 garçons), même si le type de test statistique utilisé n'est pas précisé.

Il ressort de cette étude **une diminution naturelle du taux de césium incorporé** dans l'organisme (-14 %), vraisemblablement suite à l'arrêt de l'ingestion de nourriture contaminée. Il semblerait que l'administration quotidienne de pectine à ces enfants pendant 3 semaines conduise à une diminution plus importante de la quantité de césium mesurée dans l'organisme, de l'ordre de 63 %, ce qui suggère un effet bénéfique de la pectine sur la décorporation du césium de l'organisme. **Cependant, il convient de souligner que les auteurs ne précisent à aucun moment les incertitudes associées aux mesures effectuées ce qui ne permet pas de vérifier pour chaque enfant inclus dans l'étude qu'il existe effectivement une différence significative entre les mesures réalisées avant et après l'administration du traitement (pectine ou placebo).**

D'autre part, cette étude ne permet pas de préjuger de l'efficacité de la pectine chez des enfants continuant à consommer des produits locaux. Pour obtenir de telles données, il serait nécessaire de mettre en place un protocole équivalent chez des enfants vivant dans leur contexte habituel et consommant des aliments contaminés.

6ème article (2004) - Relationship between caesium (137Cs) load, cardiovascular symptoms, and source of food in 'Chernobyl' children – preliminary observations after intake of oral apple pectin.
Bandazhevskaya GS, Nesterenko VB, Yerkovich TV, Bandazhevsky YI.
Swiss Med Wkly 134:725-729 (2004). [Référence 3]

Résumé

Dans cet article de 2004, Bandazhevskaya et al rapportent les résultats d'une étude réalisée 17 ans après la catastrophe de Tchernobyl. Cette étude s'intéresse aux relations entre la charge corporelle en ^{137}Cs chez les enfants contaminés, leur source alimentaire et les symptômes cardiovasculaires observés. Des résultats préliminaires de l'effet d'un traitement oral par de la pectine de pomme sur ces symptômes sont également exposés. L'étude clinique a porté sur 94 enfants âgés de 7 à 17 ans et répartis en trois groupes en fonction du niveau de contamination initiale déterminée par spectrométrie :

- Groupe 1 : n = 33 (16 filles/17 garçons, âge moyen 10,8 ans/12,5 ans) présentant une faible contamination (inférieure à 5 Bq/kg)

- Groupe 2 : n = 31 (17 filles/ 14 garçons, âge moyen 12,8 ans/12,2 ans) présentant une contamination modérée (38 ± 2,4 Bq/kg)
- Groupe 3 : n = 30 (12 filles/18 garçons, âge moyen 12,7 ans/12,7 ans) présentant une contamination élevée (122 ± 18,5 Bq/kg)

La consommation par les enfants d'aliments produits dans les fermes locales (lait, légumes cultivés sur des terres contaminées ou fertilisées avec des cendres provenant des forêts contaminées) ou de la forêt (champignons, baies sauvages) concerne 19 enfants (58 %) du groupe 1, 22 enfants (71 %) du groupe 2 et 30 enfants (100 %) du groupe 3. D'autre part, il a été établi une **corrélation et une proportionnalité** entre le **niveau de contamination** et l'incidence **de symptômes cardiovasculaires chez les enfants, tels que des bruits cardiaques anormaux** à l'auscultation, de l'**hypertension** ou de **l'hypotension artérielle**, ou encore un tracé électrocardiogramme **(ECG) altéré** (différence significative entre les 3 groupes ($p<0,05$)).

Les enfants des groupes 2 et 3 ont reçu un traitement oral par de la **pectine Vitapect®**, selon le protocole suivant : 5 grammes de poudre de pectine (renfermant 16 % de pectine pure) dilués dans de l'eau, 2 fois par jour au moment des repas et pour une durée totale de 16 jours. Ce traitement a permis une **réduction significative** ($p<0,05$) des charges corporelles de **39 %** (de 38 à 23 Bq/kg) et de **28 %** (de 122 à 88 Bq/kg), respectivement dans le groupe à contamination modérée (groupe 2) et à forte contamination (groupe 3).

Cette diminution de la charge s'accompagne d'une **amélioration significative du nombre de tracés ECG pathologiques** (à la fin de l'étude le dénombrement est passé de 72 % à 87 % d'ECG normaux dans le groupe 2, et de 79 % à 93 % d'ECG normaux dans le groupe 3) ($p<0,05$). Les **symptômes cardiovasculaires** et **l'hypertension artérielle** en revanche **n'ont pas été améliorés** de façon significative par le traitement par la pectine.

La durée du traitement de 16 jours a été estimée trop courte pour diminuer davantage la charge corporelle en ^{137}Cs, en particulier chez les enfants à forte contamination initiale. Afin de déterminer si le traitement par la pectine pouvait améliorer les signes cliniques, les auteurs proposent la planification d'autres essais cliniques, contre placebo, en double aveugle et sur une plus large population d'enfants présentant différents niveaux de contamination.

Analyse

Cette étude est destinée à évaluer les conséquences sur la santé, notamment en termes d'incidence de symptômes cardio-vasculaires, d'une administration de pectine pendant 2 semaines. Des altérations des profils d'électrocardiogramme (ECG) sont observées chez la plupart des enfants, mais **aucune information n'est fournie quant à la nature précise des altérations** (troubles de la conduction, troubles du rythme auriculaire, troubles du rythme ventriculaire, etc.), **les auteurs se contentant de parler de tracés pathologiques et de bruits cardiaques anormaux, sans que ces derniers ne soient précisément caractérisés.**

Une amélioration de l'ECG semble être induite par la pectine chez les groupes d'enfants contaminés par le césium, avec une diminution de l'incidence de l'ordre de 15 %. Il convient cependant de souligner que **50 % des enfants non contaminés présentent également un ECG altéré, incidence particulièrement élevée. Ces données ne permettent donc absolument pas de conclure sur l'éventuel lien de cause à effet entre la contamination par le césium 137 et les troubles du rythme cardiovasculaire.**

Par ailleurs, il n'est fait état à aucun moment de la recherche d'autres étiologies de ces troubles. **Il est donc indispensable, avant même de mettre en place une étude clinique visant à évaluer l'efficacité de la pectine chez ces enfants comme cela est proposé par les auteurs, de caractériser très précisément la nature des troubles cardiovasculaires et de rechercher toutes leurs origines possibles en pratiquant notamment des échographies cardiaques.**

De plus, les auteurs indiquent dans leur article que plus les enfants présentent une contamination élevée par le césium 137, plus ils font état de douleurs thoraciques, de maux de tête, d'irritabilité, de saignements du nez, de fatigue et de syndrome dépressif. Cependant, **les auteurs** ne précisent pas les examens cliniques ayant permis d'affirmer la présence de telles pathologies et surtout, **n'indiquent pas si ces troubles ont évolué au cours du traitement et ne recherchent pas leurs**

autres étiologies possibles, telles qu'un déficit nutritionnel, des conditions de vie insalubres, etc.

D'autre part, une erreur, certes mineure, est à signaler dans le sex ratio indiqué par les auteurs qui mentionnent que l'étude a été menée sur 94 enfants, dont 46 garçons et 48 filles. Or, la sommation des garçons et des filles de chacun des 3 groupes aboutit à un décompte de 45 garçons (16 + 17 + 12) et de 49 filles (17 + 14 + 18).

Enfin, s'agissant de l'efficacité de la pectine sur la diminution de la contamination par le césium 137, **les auteurs ne fournissent aucune explication quant à une efficacité apparemment plus élevée chez les enfants modérément contaminés (- 39 %) que chez les enfants fortement contaminés (- 28 %).**

2.2 Analyse des documents non publiés dans des revues scientifiques et présentant les résultats de travaux expérimentaux

1er document (2003) - **Method recommendations for the use of Zosterin-Ultra pectin as an agent of mass prevention at enterprises of the nuclear and other sectors of industry working with radioactive substrates, heavy and polyvalent metals, as well as in areas contaminated by radioactive and other hazardous substances.**
Russian Federation Ministry of Public Health. February 10 (2003). [Article en Russe]. [Référence 44]

Résumé

Le Ministère de la Santé de Russie présente dans ce rapport de 2003, ses recommandations pour l'utilisation et le mode d'emploi d'un produit à base de zostérine, pectine d'une plante aquatique (Zostera) dénommée **Zosterin-Ultra®**, comme agent de prophylaxie de masse dans l'industrie nucléaire ou dans les entreprises utilisant des radionucléides, des métaux lourds et multivalents, ainsi que dans les zones contaminées par des substances radioactives ou toxiques.

La **zostérine** renferme des fractions de faible masse moléculaire **capables de pénétrer dans la circulation sanguine** et de manifester des **propriétés de sorption dans l'organisme.** La présence de résidus sucrés **apiose** dans la molécule de zostérine augmente la capacité de sorption de cet agent et empêche la dégradation enzymatique de la pectine au niveau du côlon. En tant que pectine non assimilable, l'injection de la zostérine dans la circulation n'entraîne pas de rupture de nutrition, de métabolisme ou d'autres fonctions. En 1993, le Ministère russe de la Santé a déjà reconnu les **propriétés immuno-modulatrice**, antivirale, antibactérienne, radioprotectrice et **antihémorragique** de la zostérine ainsi que son utilisation en tant que traitement ou agent prophylactique dans l'industrie du **plomb**, du **zinc** ou d'**autres métaux** polyvalents. Le produit commercial **Zosterin-Ultra®** utilisé sous forme liquide destiné à être administré par voie orale a été admis par le Ministère de la Santé d'Ukraine en 1998, puis par le Ministère de la Santé de Russie en 1999 comme **additif alimentaire biologiquement actif (ou thérapeutique)** doté de **propriétés entéro-absorptives et hémo-absorptives**.

Les recherches ainsi que les essais cliniques menés dans des instituts médicaux (MRRC Obninsk) et de biophysique (IBPh Moscou) en Russie ont démontré que cet agent était capable d'éliminer de l'organisme des composés toxiques tels que le **plomb**, le **mercure** (accélération de l'excrétion d'un facteur 2,74 chez 94,5 % des enfants) , le **cadmium**, le **zinc**, le **manganèse** et le **nickel** (accélération de l'excrétion urinaire du Mn et Ni de plus d'un facteur 2 les premiers jours et pratiquement d'un facteur 3 au bout de 15 jours) ainsi que d'autres métaux lourds ou radionucléides tels que le **plutonium** (augmentation de l'excrétion urinaire d'un facteur compris entre 1,41 et 2,74). De plus, la Zosterin-Ultra® serait également efficace dans le traitement symptomatique d'autres pathologies telles que l'ulcère, les hépatites, la dysbactériose intestinale ou encore les allergies d'origines diverses. La posologie préconisée dans la prévention des intoxications aux radionucléides ou métaux lourds est de 0,5 gramme (1 sachet) à dissoudre dans 100 ml d'eau chaude et à boire dans les 2 heures qui suivent le dernier repas, pendant une durée de 10 à 12 jours. Ce protocole peut être répété après 10-12 jours d'interruption. En cure de traitement de contamination, le médecin peut prescrire 0,5 à 1 gramme de zostérine pour une durée de 10 à 20 jours chez l'adulte et 0,25 grammes à dissoudre dans 50 ml d'eau chaude par jour pendant 10 à 15 jours chez l'enfant âgé de 3 à 12 ans.

Analyse

La zostérine (oligogalacturonate) qui est un extrait naturel de plante marine (Zostera) semble très intéressante pour le traitement ou la prophylaxie de masse par voie orale, ce qui ne serait pas envisageable avec d'autres antidotes (tels que le Bleu de Prusse ou le DTPA par exemple) en cas d'exposition ou contamination par divers métaux lourds voire même des radionucléides tels que les actinides (plutonium). Cependant, et puisque la zostérine a été présentée comme potentiellement capable d'être résorbée au niveau intestinal et d'agir dans l'organisme, la molécule devrait alors être considérée comme principe actif médicamenteux ou antidote et non plus comme un simple complément alimentaire comme c'est le cas d'autres pectines qui elles, n'agissent que dans le tractus gastro-intestinal.

Par conséquent, **il serait souhaitable de compléter le dossier par des données ou une étude plus complète de la pharmacocinétique** (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), de la pharmacologie (mode d'action dans la circulation sanguine, sur les organes et effet de la dose) **ou encore de la toxicologie à plus long terme de la zostérine**, informations qui n'apparaissent pas et manquent dans ce rapport. A défaut, la seule preuve indirecte d'une action de la zostérine en systémique réside dans l'accélération de l'élimination urinaire de certains métaux ou toxiques probablement sous formes complexées avec la zostérine.

2ème document (2004) - Final report on work of the third phase in the project Highly-Irradiated Children in Belarus (fourth stage) - Effective removal of ^{137}Cs radionuclides from children by the Vitapect pectin-containing product and preservation and stabilization by it of the balance of vital trace elements (K, Zn, Fe, Cu).
Belrad Institute of Radiation Safety. Minsk, Belarus, April 11 (2004). [Article en Russe]. [Référence 8]

Résumé

Ce document rédigé en 2004 constitue le rapport final de la phase 3 du projet « Enfants fortement irradiés en Biélorussie » de l'Institut Belrad. Les résultats d'une étude clinique de l'efficacité du Vitapect® sur l'élimination du ^{137}Cs chez les enfants ainsi que l'effet du traitement sur l'équilibre des oligoéléments de l'organisme (K, Zn, Fe, Cu) y sont présentés. Les études ont été menées entre novembre 2003 et avril 2004 dans deux dispensaires de la région de Gomel en Biélorussie en collaboration avec l'Institut de Recherche Juelich en Allemagne. L'ensemble de l'étude a porté sur un nombre total de **406 enfants** parmi lesquels 2 groupes de **50 enfants** ont participé à un **essai clinique** en **double aveugle** d'efficacité du **Vitapect®** contre **placebo** sous le contrôle d'un **comité d'éthique**. Ce traitement consistait en l'administration de **5 grammes de Vitapect® ou placebo à raison de 2 fois par jour pendant 12 à 14 jours.** Des mesures d'activité spécifique du ^{137}Cs ont été réalisées sur chaque enfant avant le début du traitement et 8 mesures ont été effectuées au cours de l'essai pour suivre l'évolution de la charge corporelle en radionucléides. La teneur en radioactivité des aliments a également été contrôlée. Les dosages en oligoéléments (K, Zn, Cu, Fe) ont été réalisés chez 67 à 99 enfants (en fonction de l'élément dosé) traités et chez 29 à 34 enfants (en fonction de l'élément dosé) du groupe placebo.

Les résultats du traitement par agent absorbant indiquent que le **Vitapect®** permet de réduire significativement plus la charge corporelle en ^{137}Cs dans un délai de 12 à 14 jours (efficacité en termes de réduction de la charge comprise entre **22 % à 41 %**, $p<0,01$) que le **placebo** (efficacité entre **12 % et 21 %**, $p<0,01$) ou bien qu'après consommation d'une **nourriture radiologiquement « propre » seule** (réduction de **24 %** en moyenne, $p<0,01$). Aucun traitement cependant n'a permis **d'amélioration significative des troubles d'ECG.** Les auteurs suggèrent que la durée d'observation de 14 jours est probablement trop courte pour voir le bénéfice du traitement sur les tracés ECG. Les tests fonctionnels ont révélé que les traitements n'ont pas permis de corriger de manière significative les réactions vasculaires du type hypertonique ou hypotonique après un exercice physique modéré. En revanche, une **augmentation significative** du pourcentage de **réactions vasculaires à l'effort** a pu être observée après traitement au **Vitapect®** ($p<0,01$). En ce qui concerne le bilan électrolytique, le traitement par la pectine n'a pas induit de déséquilibre majeur dans les concentrations plasmatiques des oligoéléments : seule une **faible diminution en Zn** ($p<0,01$) et une **légère augmentation du Cu et du Fe plasmatique** ($p<0,01$) sont observées, sans qu'aucune concentration ne soit en dehors des **limites de valeurs normales**.

Les auteurs concluent de cette étude clinique que le Vitapect® permet de réduire efficacement la charge corporelle en ^{137}Cs chez les enfants après 12 à 14 jours de traitement tout en préservant les oligoéléments K, Zn, Cu et Fe de l'organisme. En outre, il a été suggéré de reconduire cette étude sur une durée plus longue de 21 jours de traitement par la pectine en accord avec la procédure normale d'une cure de 3 semaines dans un sanatorium.

Analyse

Bien qu'en première analyse, le nombre d'enfants examinés semble satisfaisant sur le plan statistique, **la description de la méthodologie mise en œuvre par les auteurs dans cette étude est pour le moins confuse et imprécise**.

S'agissant de l'efficacité de la pectine sur la concentration en césium 137, l'étude a porté sur 50 enfants ayant reçu de la pectine et 50 enfants ayant reçu un placebo, les effectifs sont ici donc bien équilibrés. Par contre, en ce qui concerne les enfants placés dans le deuxième sanatorium au sein duquel ils ont reçu une nourriture « radiologiquement propre », l'effectif total est de 244 sujets, les résultats obtenus ne pouvant donc pas être mis en regard des précédents compte tenu d'un échantillonnage beaucoup plus important. Il est surprenant d'ailleurs de constater que, **si les auteurs donnent des informations relatives à la diminution de la concentration en césium pour les enfants traités (par pectine ou placebo) pour chaque visite, il n'en va pas de même pour le groupe de 244 enfants. D'autre part, les auteurs se contentent d'indiquer des diminutions de concentration de césium exprimées en pourcentage et ne fournissent que des données quantitatives moyennées.** Par ailleurs, ce document fait état d'une augmentation de l'activité spécifique en ^{137}Cs chez les enfants entre la 3ème et la 5ème mesure et entre la 6ème et la 7ème mesure et ce, malgré une nourriture radiologiquement « propre ». Cette tendance mise en évidence dans les deux groupes observés (groupe Vitapect® et groupe placebo) ne fait l'objet d'aucun commentaire par les auteurs.

Enfin, les auteurs n'apportent pas les preuves formelles que cette étude est bien réalisée en double aveugle : en effet, après avoir indiqué que les résultats de mesure anthroporadiamétrique sont transmis au médecin chef assistant, il est écrit que le directeur du département médical choisit de répartir les enfants sélectionnés dans le groupe pectine ou dans le groupe placebo <u>en fonction des résultats disponibles</u>, ce qui est contraire à toute démarche se voulant être en double aveugle.

S'agissant des études dites médicales, les effectifs relatifs entre le groupe d'enfants traités par la pectine et le groupe d'enfants recevant le placebo sont manifestement déséquilibrés et ce, en faveur du groupe pectine. Par ailleurs, les effectifs de chaque groupe diffèrent en fonction de l'examen pratiqué sans que les auteurs ne fournissent une quelconque explication. **De plus, des incohérences, voire des contradictions, dans les résultats présentés mettent fortement en doute le sérieux de cette étude**. Ainsi :

- **Pour les ECG : 106 enfants « pectine » et 36 enfants « placebo » sont concernés**. Il convient de noter que dans le tableau présentant la répartition des ECG en fonction du trouble observé, nous dénombrons alors **112 enfants « pectine »** (au lieu de 106) **et 35 enfants « placebo »** (au lieu de 36). Puis, une figure présentant la répartition entre les ECG normaux et pathologiques en fonction des concentrations corporelles en césium 137 fait état plus loin dans le document de **543 ECG pratiqués**, alors qu'un peu plus en amont du document, les auteurs parlent alors de **406 ECG effectués**, dont 301 sont qualifiés de pathologiques et 105 de normaux. De plus, en remontant aux premiers paragraphes de l'article, nous apprenons en fait **que 147 enfants ont bénéficié d'un ECG à leur arrivée et à leur départ** du sanatorium, et que **259 enfants ont bénéficié d'un ECG uniquement à leur arrivée** (signifiant ainsi que les effets sur les ECG de tout traitement ou nourriture radiologiquement propre ne peuvent être raisonnablement caractérisés sur au moins 259 enfants).
- **Pour la mesure de la pression artérielle** : 88 enfants « pectine » et 26 enfants « placebo » sont concernés. **Aucun résultat chiffré des valeurs des tensions artérielles mesurées n'est fourni par les auteurs**, qui se contentent de parler de réactions « normotoniques », « hypotoniques » ou « hypertoniques » sans que le lecteur puisse avoir la moindre idée de la signification précise de ces observations.
- **Pour le dosage de potassium** : 99 enfants « pectine » et 31 enfants « placebo » sont concernés.
- **Pour le dosage de zinc** : 93 enfants « pectine » et 34 enfants « placebo » sont concernés.
- **Pour le dosage de cuivre** : 67 enfants « pectine » et 30 enfants « placebo » sont concernés.

- **Pour le dosage de fer** : 87 enfants « pectine » et 29 enfants « placebo » sont concernés.

S'agissant de ces dosages de minéraux (K, Zn, Cu, Fe), seules les répartitions des résultats des dosages pratiqués chez les enfants « pectine » sont présentées par le document, selon qu'ils soient normaux, inférieurs ou supérieurs aux normales. Alors que dans la description de la méthodologie mise en œuvre, les auteurs mentionnent des dosages réalisés chez les enfants « placebo » (comme indiqués ci-dessus), nous apprenons à la fin de l'article qu'en fait **aucun résultat n'est disponible pour le groupe « placebo** » en raison de difficultés financières et du refus de la prise de sang par les enfants et les parents. **Non seulement il y a une contradiction manifeste dans les propos des auteurs, mais de plus, il est incompréhensible que les prises de sang aient été acceptées par les enfants du groupe « pectine » et systématiquement refusées par les enfants du groupe « placebo »**.

Par ailleurs, les résultats relatifs aux effets des traitements sur certains symptômes cardiovasculaires de cette étude de 2003 sont en désaccord avec ceux de l'étude antérieure conduite en 2001 et publiée en 2004 (référence [3]). Contrairement à cette dernière étude conduite sur une durée de 16 jours, portant sur le même produit Vitapect® et concernant un nombre de 61 enfants, **le traitement par la pectine n'améliore pas les ECG pathologiques observés chez les enfants**. Pour ce qui est du bilan électrolytique, les résultats présentés par les auteurs ne peuvent être pris en considération dans le sens où nous apprenons dans un autre document référencé [37] que le produit Vitapect® est en fait supplémenté en potassium (K^+), zinc (Zn^{2+}), sélénium (Se^{2+}) et calcium (Ca^{2+}). **Il n'est donc pas objectif d'affirmer que le traitement par la pectine n'affecte pas significativement les concentrations plasmatiques en oligoéléments dans l'organisme. Pour étayer cette affirmation, il serait indispensable de conduire ce même type d'étude en administrant de la pectine seule afin de vérifier si cet additif alimentaire ne peut effectivement pas être à l'origine de carences en minéraux.**

Au final, compte tenu des nombreuses imprécisions, incohérences et contradictions relevées dans cet article, aucun enseignement objectif ne peut être tiré de cette étude.

2.3 Analyse des rapports non publiés dans des revues scientifiques et ne présentant pas de résultats de travaux expérimentaux

1er rapport (2000) - Ecological de-adaptation syndrome in children of Belarus and ways to correct it – Method recommendations.
Belarus Republic Ministry of Public Health. Minsk, Belarus, June 9 (2000). [Article en Russe]. [Référence 6]

Résumé

Ce livret édité en 2000 par le Ministère Biélorusse de la Santé présente le « syndrome de la désadaptation écologique chez les enfants de Biélorussie et les moyens de le corriger ». On entend par ce terme, le développement de symptômes dû à l'effet combiné d'un ensemble de xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme telles que les radionucléides par exemple) lorsque les concentrations de chacun pris séparément sont trop faibles pour induire des modifications spécifiques dans l'organisme (symptômes ou syndromes spécifiques). Dans ce syndrome, les xénobiotiques ou les radionucléides provoquent des médiateurs ou des récepteurs dans les systèmes d'interaction cellulaire, réduisant ainsi le seuil de tolérance, de résistance ou encore les réactions d'adaptation fonctionnelle des systèmes neuroendocriniens ou immunitaires.

Une série de méthodes sont proposées pour corriger ce syndrome : il est précisé que seules les mesures préventives employant le moins possible de médicaments ou drogues exogènes (molécules elles-mêmes considérées comme des facteurs écopathogènes) mais privilégiant différents agents non invasifs ainsi que des méthodes permettant d'augmenter de manière générale la résistance de l'organisme face aux facteurs agressifs de l'environnement sont à considérer.

Ces méthodes consistent à se nourrir avec une alimentation « sensée », c'est-à-dire composée de produits écologiquement purs (acides aminés, acides gras polyinsaturés, vitamines, oligoéléments, produits phytothérapeutiques, etc.), à faire des exercices physiques (afin d'activer le système cardiovasculaire, d'améliorer l'excrétion urinaire, de stimuler les fonctions sécrétoires et digestives, de stimuler les processus de sudation et d'améliorer l'exhalation des toxiques), de favoriser l'élimination des xénobiotiques par l'ingestion de compléments alimentaires (pectines, charbon) et de procéder à des drainages lymphatiques.

Analyse

Ce document n'apporte pas d'informations complémentaires quant à l'efficacité de la pectine sur l'élimination des xénobiotiques de l'organisme. Il ne fait que préciser les posologies de plusieurs spécialités commercialisées contenant de la pectine, telles que :

- MEDETOPECT® (France) : 3 à 4 comprimés par jour pendant 7 jours puis 4 à 10 par jour pendant les 7 jours suivants.
- VITAPECT® (Ukraine) : 1 à 2 cuillères à café 2 à 3 fois par jour.
- Comprimés de pectine de la firme pharmaceutique Plonta KOGKP (Ukraine, autorisés en Biélorussie depuis mai 1994) : 3 à 5 grammes par jour pendant 10 à 14 jours.

2ème rapport (2002) - Final report of the international expert analysis of the Belrad Institute of Radiation Safety – Radiation monitoring on HRS of children in Belarus Chernobyl region, their effective radiation protection by pectin products and the urgency of issuing the pectin-based food additive Vitapect in the Republic.
Belrad Institute of Radiation Safety. Minsk, Belarus, July 20 (2002). [Article en Russe]. [Référence 7]

Résumé

Ce document présente une analyse des activités et des projets de l'Institut de Radioprotection indépendant **Belrad** (Biélorussie) par un comité international d'experts. L'efficacité d'une surveillance radiologique des enfants de la région de Tchernobyl en Biélorussie grâce aux **spectromètres de radiation humaine (HRS)** et l'efficacité de produits radioprotecteurs à base de

pectine ont été évaluées. Les experts ont également été invités à se prononcer sur l'intérêt et l'urgence d'une commercialisation en Biélorussie de l'additif alimentaire à base de pectine, le **Vitapect®**.

Les experts ont approuvé les mesures d'urgence proposées par l'Institut Belrad et ont reconnu la nécessité d'une **surveillance radiologique des aliments** dans les familles vivant dans la région de Tchernobyl (M. Fernex), ainsi que l'importance des **mesures radiologiques des enfants** par les dispositifs **HRS** afin de **déterminer le niveau d'accumulation du** ^{137}**Cs dans leur organisme** (Ye.A. Yakovlev). Selon eux, un traitement préventif par l'additif alimentaire **pectine** conduit **3 à 4 fois par an** serait approprié **pour réduire la dose annuelle d'un facteur 2 à 3** : une consommation jusqu'à **15 grammes de pectine** avec la nourriture serait souhaitable pour éliminer les radionucléides et les métaux lourds de l'organisme (N.D. Kolomiyets).

Les experts ont commenté l'intérêt des travaux théoriques conduits par l'Institut dans le but de démontrer d'une part, le lien entre la dégradation de l'état de santé et la présence de radionucléides chez les enfants et d'autre part, l'amélioration de leur santé après élimination des radionucléides (Ye.B. Burlakova). Un schéma opérationnel est proposé pour réduire significativement la charge radiologique chez les enfants des territoires contaminés de Biélorussie : l'examen par HRS ainsi que la prescription et la dispensation d'un supplément alimentaire à base de pectine (A.V. Yablokov).

Enfin, les experts précisent que les mesures par HRS ne constituent pas un examen médical proprement dit (M. Fernex, N.D. Komoiyets) et que la production et la commercialisation d'un supplément alimentaire à base de pectine tel que le Vitapect® en Biélorussie constitueraient une mesure urgente et économiquement justifiée pour soigner les enfants (M. Fernex).

Analyse

Ce document est présenté comme une analyse critique par un comité d'experts internationaux des travaux effectués par l'Institut Belrad sur la surveillance des enfants vivant dans les territoires contaminés de Biélorussie et sur l'intérêt de leur administrer de la pectine afin de diminuer leur taux de contamination par le césium 137. **Ce rapport ne permet raisonnablement pas de porter un jugement objectif sur la pertinence des travaux analysés** dans le sens où il ne fait qu'entériner les résultats obtenus sans qu'aucune réelle analyse ne soit présentée.

3ème rapport (2005) - Consequences of the Chernobyl accident for Belarus and urgency of radiation protection of the population, especially children.
Nesterenko VB.
Report at the international symposium « *Prevention of the risks. Let's learn the lessons of Chernobyl* ». Lyon, France, April 1-2 (2005). [Référence 37]

Résumé

Dans ce rapport de symposium sur les conséquences de Tchernobyl qui s'est tenu en France en avril 2005, Vassili Nesterenko expose que plus de 2,5 millions de personnes, dont plus de 500 000 enfants, sont concernées par une exposition chronique à la radioactivité. Cette contamination interne serait due à des émetteurs à durée de vie longue telle que le ^{137}Cs et liée à la consommation de nourriture contaminée et produite localement dans les régions touchées.

Depuis 1996, à l'initiative de l'Institut Belrad (Biélorussie) et grâce aux dotations internationales (Irlande, Allemagne, Etats-Unis, Norvège), des campagnes de mesures spectrométriques de la population par des laboratoires mobiles ont pu être réalisées et des niveaux de contamination en ^{137}Cs pouvant excéder 15 à 20 Bq/kg (ce qui correspond à une dose > 0,1mSv/a) ont pu être relevés pour plus de 70 à 90 % des enfants. Dans certains villages, les taux peuvent atteindre 6700 à 7300 Bq/kg et plus de 33 % des enfants sont susceptibles d'être exposés à une dose excédant 1mSv/a. Par ailleurs, il a été démontré que des pathologies des systèmes vitaux apparaissent à partir d'une charge corporelle de 50 à 70 Bq/kg.

Depuis 1996, l'Institut Belrad a débuté la distribution de traitements entéro-absorbants à base de pectine (Medetopect®, France ; Yablopect®, Ukraine) pour accélérer l'excrétion du ^{137}Cs chez les

enfants. Depuis 2000, l'Institut a commencé la production d'un additif alimentaire qui a reçu l'approbation du Ministère de la Santé en Biélorussie : le **Vitapect®** poudre constituée de **pectine** et supplémentée en **vitamines B1, B2, B6, B12, C, E, bêta-carotène, acide folique** et en oligoéléments **K, Zn, Fe et Ca**. Plus de 75 000 enfants ont pu être traités par le Vitapect® et plusieurs essais cliniques conduits entre 2001 et 2003 dans des sanatoriums ont permis de montrer que de tels produits **entéro-absorbants à base de pectine** permettaient de **réduire d'un facteur 2 à 3 la charge corporelle en ^{137}Cs** et ainsi d'**améliorer l'état de santé des enfants** (selon les **résultats des ECG**) et ce, **sans provoquer de déplétion en éléments essentiels (potassium, cuivre, zinc ou fer)** (partie médicale du projet « Enfants hautement exposés de Biélorussie » de l'Institut Belrad).

Dernièrement, selon les propos de V. Nesterenko, la Commission Fédérale de Radioprotection d'Allemagne a indiqué le 22 Mars 2005 dans son rapport final sur l'évaluation des études conduites par Belrad que les préparations à base de pectine pouvaient constituer une mesure préventive de radioprotection de la population et contribuer à la réduction de l'exposition annuelle aux radiations.

V. Nesterenko conclut en indiquant que l'**aide internationale** permettrait de **poursuivre les études** afin d'identifier les relations entre les doses et l'incidence de pathologies (cardiaques, rénales, oculaires, endocriniennes, etc.) chez les enfants, d'augmenter le nombre de laboratoires et systèmes de mesure et de **surveillance radiologiques des aliments et de la population** et enfin, d'accroître **la production et l'utilisation d'agents entéro-absorbants à base de pectine** sous forme d'additif alimentaire.

Analyse

Ce document n'appelle aucun commentaire particulier dans le sens où il ne fait que reprendre les données déjà analysées dans d'autres articles. **Cependant, il convient de noter que l'approbation par la Commission Fédérale de Radioprotection d'Allemagne quant au fait que les préparations à base de pectine pouvaient constituer une mesure préventive de radioprotection n'a pu être vérifiée sur aucun document écrit.**

3. Synthèse

3.1 Analyse de la recherche bibliographique réalisée

Le fonds scientifique sur lequel s'est appuyée l'analyse bibliographique entreprise a été constitué à partir d'une recherche réalisée à l'aide des principaux moteurs et bases de données utilisés par la communauté scientifique internationale. Cette recherche bibliographique a permis de constater d'une part, que **très peu d'articles portant sur les effets biologiques et médicaux de la pectine en cas d'incorporation de radionucléides ont été publiés dans des revues scientifiques internationales** et d'autre part, que **les revues faisant état de travaux sur la pectine en tant qu'agent décorporant du césium 137 présentaient une très faible renommée scientifique.**

Ainsi, une recherche entreprise à l'aide du moteur « Pub Med » aboutit aux résultats suivants en fonction des mots clés utilisés :

- Mot clé « PECTIN » : 2 486 articles référencés.
- Mots clés « PECTIN » et « METAL » : 177 articles référencés.
- Mots clés « PECTIN » et « RADIONUCLIDE » : 31 articles référencés.
- Mots clés « PECTIN » et « CESIUM » : 5 articles référencés.

Parmi les 5 références obtenues à partir des mots clés « *pectin* » et « *cesium* », 4 concernaient directement le rôle de la pectine en cas de contamination par le césium 137. Il s'agit des références [3], [36], [41] et [49] qui correspondent à des articles publiés dans les revues « *Swiss Med Weekly* », « *Lik Sprava* » et « *Gig Tr Prof Zabol* ».

Afin d'évaluer la renommée de ces revues, nous en avons recherché le **facteur d'impact** (« *Impact Factor, IF* ») qui représente, pour une année donnée, le rapport entre le nombre de citations sur le nombre d'articles publiés par un journal, sur une période de référence de deux ans. Cet indicateur mesure donc la fréquence moyenne avec laquelle l'ensemble des articles de ce journal est cité pendant une durée définie. Il s'agit donc d'un indice de visibilité d'une revue, qui permet de rendre compte de l'intérêt que lui porte la communauté scientifique internationale. A titre d'exemple, la revue « *Nature* » a un impact de 25,4 et celui de la revue « *Endocrinology* » est de 4,4.

Les facteurs d'impact des 3 revues citées plus haut sont de 1,162 pour « *Swiss Med Weekly* » et égal à 0 pour « *Lik Sprava* » et « *Gig Tr Prof Zabol* ». Ceci signifie donc que, **non seulement très peu d'articles ont été publiés sur le rôle de la pectine en tant qu'agent décorporant du césium 137, mais également qu'ils l'ont été dans des revues dont le facteur d'impact est extrêmement faible,** dénotant ainsi le peu de travaux effectués sur le sujet et l'absence de renommée scientifique des revues concernées. Par ailleurs, il convient de souligner que certains articles portant sur le rôle de la pectine vis-à-vis du césium 137 ne sont pas référencés par le moteur de recherche « Pub Med » ; ces articles ont bien entendu été analysés dans le cadre de ce rapport.

Afin de compléter cette analyse de la recherche bibliographique entreprise, nous avons classé en 4 catégories les références bibliographiques exploitées pour la rédaction de ce rapport, selon le sujet auquel elles se rapportaient (« Nutrition humaine », « Métaux lourds », « Radionucléides » et « Césium ») puis, pour chacune de ces catégories, nous avons calculé la moyenne des facteurs d'impact des revues citées. Il convient de noter que les documents non publiés dans des revues scientifiques n'ont pas été pris en considération dans cette analyse et que certains articles pouvaient concerner plusieurs des catégories choisies.

Les figures 2 et 3 présentent les résultats de cette analyse. Ils confirment que le rôle de la pectine en nutrition humaine a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats ont été publiés dans des revues scientifiques présentant un facteur d'impact relativement élevé. En revanche, s'agissant du rôle de la pectine en cas d'exposition aux métaux lourds et/ou d'incorporation de radionucléides, césium 137 compris, cette analyse de la recherche bibliographique confirme que ces sujets n'ont fait l'objet que de peu de travaux auxquels la communauté scientifique internationale s'est relativement peu intéressée, la moyenne des facteurs d'impact des revues étant inférieure à 1 pour les 3 sujets.

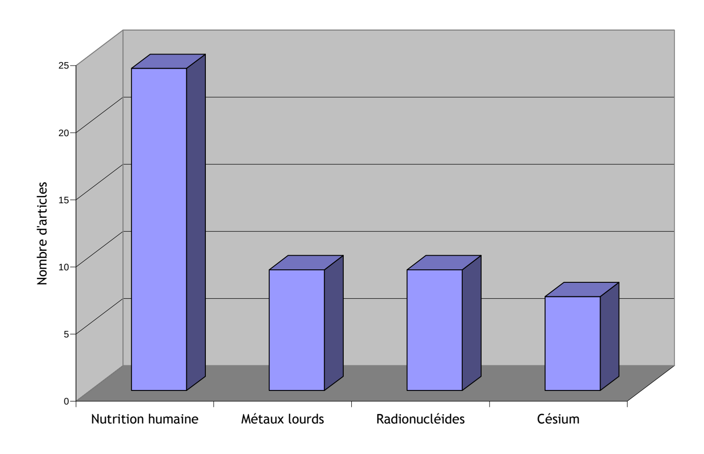


Figure 2 : Répartition du nombre d'articles dans chaque catégorie de sujet

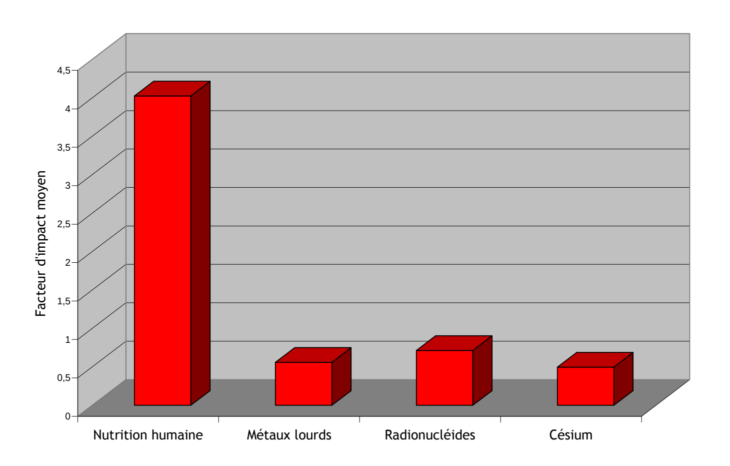


Figure 3 : Facteur d'impact moyen des articles de chaque catégorie de sujet

Néanmoins, ce constat ne signifie en aucun cas que ces sujets ne présentent pas un intérêt scientifique mais qu'ils n'ont simplement pas sensibilisé jusqu'alors les équipes de recherche dans le domaine.

3.2 Synthèse des documents sur les effets biologiques et médicaux de la pectine en cas d'incorporation chronique de radionucléides

3.2.1 Synthèse des articles publiés dans des revues scientifiques

Les travaux présentés par les auteurs dans ces articles ont été obtenus au cours d'études expérimentales conduites chez le rat et d'études cliniques menées chez les enfants vivant sur les territoires contaminés. Les résultats de ces études montrent en première analyse que la pectine permettrait de diminuer d'environ 27 % les taux de contamination chez le rat et d'environ 28 à 63 % les taux de contamination chez les enfants. Par ailleurs, les auteurs constatent des troubles cardiovasculaires chez les enfants contaminés, le césium 137 se concentrant majoritairement dans la thyroïde et le cœur.

Ces articles présentent des résultats qui doivent impérativement être vérifiés dans le cadre de nouvelles études dont la méthodologie ne saurait être critiquable. En effet, ces documents soulèvent de nombreuses questions qui ne permettent pas en l'état de se prononcer clairement sur l'intérêt d'administrer de la pectine dans le but de décorporer le césium présent dans l'organisme.

Ainsi, les travaux présentés ne permettent pas de conclure sur l'efficacité relative de la pectine par rapport aux autres constituants des mélanges administrés, sur l'efficacité de celle-ci en dehors de toute prise alimentaire, sur la relation entre les niveaux de contamination par le césium 137 et les

troubles cardiovasculaires observés, ainsi que sur les différences d'accumulation constatées entre les différents organes.

Par ailleurs, la méthodologie mise en œuvre souffre de nombreuses imprécisions : ainsi, si les effectifs étudiés paraissent satisfaisants, l'exploitation statistique des résultats ne mentionne ni les incertitudes associées, ni les tests utilisés permettant de se prononcer sur leur significativité par rapport au groupe témoin.

Enfin, aucune étude comparative de l'efficacité de la pectine par rapport à celle du bleu de Prusse n'a été entreprise, alors même que cette dernière molécule est considérée jusqu'à présent comme le traitement de référence des contaminations par le césium 137.

3.2.2 Synthèse des documents non publiés dans des revues scientifiques et présentant les résultats de travaux expérimentaux

Le seul enseignement qui peut être tiré des documents analysés concerne l'intérêt potentiel de la zostérine, extrait naturel d'une plante marine, sur la décorporation du césium 137. Ces travaux offrent des perspectives d'étude intéressantes mais qu'il s'avère nécessaire de compléter par des expérimentations permettant d'évaluer le mécanisme d'action, le devenir dans l'organisme et la toxicité de la zostérine, avant d'envisager sérieusement son administration chez l'homme.

Le deuxième document analysé (référence [8]) ne fournit **aucun élément objectif permettant de se prononcer sur l'efficacité de la pectine comme agent décorporant du césium 137.** La méthodologie mise en œuvre par les auteurs est hautement critiquable et les résultats présentés sont non seulement incohérents mais également contradictoires.

3.2.3 Synthèse des rapports non publiés dans des revues scientifiques et ne présentant pas de résultats de travaux expérimentaux

Ces rapports, tout comme les précédents, n'apportent aucune information complémentaire aux études publiées. Par ailleurs, s'agissant de l'évaluation des travaux de l'Institut Belrad par un panel d'experts internationaux, elle ne permet pas de se prononcer objectivement sur l'intérêt réel des études conduites. **Pour ce faire, il conviendrait que ces travaux soient analysés par un groupe d'experts représentant l'ensemble de la communauté scientifique internationale.**

En conclusion, la question du rôle de la pectine sur la prise en charge des contaminations par le césium 137 demeure une question ouverte car les documents analysés ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer son rôle dans une telle indication. En effet, les données présentées dans la littérature internationale sont insuffisantes ou de qualité scientifique contestable.

Ainsi, une expertise ne portant que sur les données disponibles dans la littérature ne permet pas de statuer sur l'efficacité de la pectine dans la prise en charge des contaminations par le césium 137.

Seules des études expérimentales sur modèle animal ainsi que des études cliniques, dont les protocoles devront impérativement répondre aux critères classiquement retenus par la communauté scientifique internationale, fourniront les informations indispensables à l'évaluation du rôle que la pectine pourrait jouer chez les enfants vivant sur les territoires contaminés par les rejets de la centrale nucléaire de Tchernobyl.

Le chapitre suivant présente des propositions d'études qu'il conviendrait de mettre en œuvre pour répondre à la question posée.

4. Propositions de l'IRSN

4.1 Propositions de recherche clinique

Les études cliniques mises en œuvre chez les enfants vivant sur les territoires contaminés par le césium devront apporter les réponses aux questions suivantes :

- Question 1 : quelle est l'efficacité de la pectine en tant qu'agent décorporant du césium introduit *via* des aliments contaminés ?
- Question 2 : quelle est l'efficacité relative de la pectine par rapport aux autres substances entrant dans la composition des mélanges administrés ?
- Question 3 : l'administration de pectine peut-elle être à l'origine de carences en vitamines et minéraux ?
- Question 4 : existe-t-il une relation de cause à effet entre une contamination chronique par le césium 137 et l'existence de troubles cardiovasculaires associés ?
- Question 5 : quelle est l'efficacité de la pectine sur l'évolution des troubles cardiovasculaires présentés par les enfants vivant sur les territoires contaminés par le césium ?
- Question 6 : existe-t-il des différences d'accumulation du césium 137 au sein d'organes tels que le cœur ?

Afin de répondre à l'ensemble des interrogations listées ci-dessus, il sera nécessaire d'une part, de sélectionner les enfants devant entrer dans les études cliniques et d'autre part, de concevoir des protocoles adaptés.

4.1.1 Méthodologie à mettre en œuvre pour la constitution des populations d'enfants à inclure dans les protocoles d'étude

Afin de disposer des données de base nécessaires à l'interprétation des résultats des études cliniques à mettre en œuvre, chaque enfant inclus dans les protocoles devra bénéficier des examens suivants avant que tout traitement par la pectine soit mis en place :

- Mesure anthroporadiamétrique de la rétention du césium 137 au niveau du corps entier : cet examen permettra de connaître **la répartition des concentrations de césium 137 en fonction de l'âge, du sexe, du poids de l'enfant et de la nature de l'alimentation.**
- Mesure anthroporadiamétrique de la rétention du césium 137 au niveau du myocarde et au niveau d'un muscle squelettique (par exemple, muscle crural) : cet examen permettra de savoir **si le muscle cardiaque présente un tropisme particulier pour le césium 137.**
- Réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque : ces examens permettront d'identifier **les éventuels troubles cardiovasculaires préexistants au sein des populations étudiées** ; les résultats obtenus devront alors être comparés à des populations équivalentes ne vivant pas sur les territoires contaminés par le césium 137.
- Recherche de toutes les étiologies, autres qu'une contamination par le césium, pouvant être responsables de troubles cardiovasculaires : cette étude permettra alors de statuer sur **une éventuelle relation entre contamination par le césium 137 et troubles cardiovasculaires.**
- Dosage des principales vitamines (vitamine A, vitamines du groupe B, vitamine C, vitamine D, vitamine E, acide folique) et des principaux minéraux (potassium, zinc, cuivre, fer) : ces examens permettront de disposer **de données relatives à l'état nutritionnel des enfants** et constitueront des « points zéro » avant la mise en place d'un traitement par la pectine.

4.1.2 Evaluation de l'efficacité de la pectine en tant qu'agent décorporant du césium 137

Deux types d'études cliniques devront être mis en place, en fonction que les enfants inclus dans chaque étude continueront ou non à ingérer des aliments contaminés par le césium 137. La durée des études sera de 3 semaines, comme suggérée par les auteurs des documents analysés dans le cadre de ce rapport.

La première étude concernera trois groupes d'enfants issus des populations décrites ci-dessus et **continuant à ingérer des aliments contaminés** par le césium 137 pendant toute la durée du protocole :

- Le premier groupe recevra quotidiennement un traitement à base de pectine de pomme, à l'exclusion de tout autre substance associée.
- Le deuxième groupe recevra quotidiennement un placebo.
- Le troisième groupe recevra quotidiennement un traitement à base d'une spécialité contenant entre autres de la pectine de pomme (par exemple, Vitapect®).

La deuxième étude concernera trois autres groupes d'enfants issus des populations décrites ci-dessus mais **n'ingérant pas d'aliments contaminés par le césium 137** pendant toute la durée du protocole.

Pour chacune de ces deux études, les trois groupes devront comprendre **un nombre identique d'enfants et la répartition en termes d'âge, de sexe et de niveau de contamination par le césium 137 devra être équivalente** pour chaque groupe.

A l'issue des 3 semaines de traitement, chaque enfant bénéficiera alors de l'ensemble des examens décrits dans le paragraphe 4.1.1 (mesures anthroporadiamétriques, électrocardiogramme, échographie cardiaque, dosage de vitamines, dosage de minéraux).

La comparaison des données acquises pour chaque groupe d'enfants et le croisement des résultats obtenus au cours des deux études décrites permettront alors de statuer sur :

- L'efficacité de la pectine de pomme en tant qu'agent décorporant du césium 137.
- L'efficacité de la pectine en dehors de toute ingestion d'aliments contaminés par le césium 137.
- L'efficacité relative de la pectine par rapport aux autres substances entrant dans la composition du mélange Vitapect®.
- Le rôle de la pectine sur l'évolution des troubles cardiovasculaires observés.
- Les conséquences d'une administration de pectine sur les balances en vitamines et minéraux.

4.2 Propositions de recherche expérimentale

Les propositions présentées dans ce paragraphe concernent **les études qui ne pourront être effectuées chez l'enfant,** soit pour des raisons pratiques de faisabilité, soit pour des raisons d'accessibilité aux différents prélèvements biologiques, soit pour des raisons d'ordre éthique. Ces études devront être réalisées sur un modèle animal, tel que le rongeur (rat, souris).

Elles auront pour objectif principal de préciser **les mécanismes d'apparition des éventuelles altérations histologiques et fonctionnelles présentées par le muscle cardiaque à la suite d'une contamination chronique par ingestion de ^{137}Cs sur plusieurs mois**. Par ailleurs, elles devront apporter les informations relatives à **la répartition du césium au sein de l'organisme**.

Deux groupes d'animaux seront constitués : le premier comprendra des rongeurs contaminés quotidiennement par de l'alimentation contenant du ^{137}Cs sur une durée variant de 1 à 9 mois et le deuxième inclura des rongeurs témoins nourris par de l'alimentation non contaminée.

4.2.1 Protocole d'étude de la répartition du césium dans l'organisme

Le premier volet du protocole aura pour objectif d'évaluer **les excrétions urinaire et fécale du césium 137** pendant toute la durée de l'expérimentation. Afin de s'affranchir des variations de ces excrétions au cours de la journée, les prélèvements seront réalisés sur 48 heures, les animaux étant alors placés en cages à métabolisme.

Le deuxième volet du protocole aura pour objectif **de mesurer après euthanasie des animaux la concentration en césium 137 dans le sang, ainsi que dans la thyroïde, les glandes surrénales, le pancréas, le thymus, le cœur, la rate, le foie et les reins.** Les expérimentations seront répétées pour différentes durées de contamination afin d'évaluer l'évolution de la concentration en césium dans les différents compartiments tissulaires.

4.2.2 Protocole d'étude des effets du césium sur le muscle cardiaque

Les expérimentations menées chez le rongeur permettront :

- D'évaluer **les éventuelles altérations histologiques du myocarde** pouvant être engendrées par une ingestion chronique de césium à faible dose.
- De déterminer **si la réponse contractile du cœur à différents agonistes** (analogues cholinergiques, adrénergiques, etc.) **est modifiée** consécutivement à ces altérations histologiques.
- De déterminer **si l'ingestion chronique de césium peut conduire à des modifications de l'électrophysiologie cardiaque** : en effet, le césium étant un analogue du potassium, il serait pertinent d'étudier l'activité et les niveaux d'expression génique et protéique des transporteurs du potassium au niveau cardiaque (canaux potassiques, pompe Na/K-ATPase, cotransporteur Na/K/2Cl, etc.).

L'ensemble des résultats acquis au cours de ces études expérimentales permettront d'appréhender de façon satisfaisante les mécanismes à l'origine d'éventuels effets délétères du césium sur le cœur et apporteront ainsi les informations nécessaires à une meilleure compréhension des pathologies observées chez les enfants vivant dans les territoires contaminés par le césium 137. Enfin, ces études pourront être complétées par des protocoles d'administration de pectine chez le rongeur contaminé s'il s'avère nécessaire de préciser les résultats obtenus au cours des études cliniques précédemment décrites.

Références bibliographiques

[1] Bagheri S, Gueguen L. Effect of wheat bran and pectin on the absorption and retention of phosphorus, calcium, magnesium and zinc by the growing pig. *Reprod Nutr Dev* **25**:705-16 (1985).

[2] Baig MM, Burgin CW, Cerda JJ. Effect of dietary pectin on iron absorption and turnover in the rat. *J Nutr* **113**:2385-9 (1983).

[3] Bandazhevskaya GS, Nesterenko VB, Yerkovich TV, Bandazhevsky YI. Relationship between caesium (137Cs) load, cardiovascular symptoms, and source of food in 'Chernobyl' children – preliminary observations after intake of oral apple pectin. *Swiss Med Wkly* **134**:725-729 (2004).

[4] Bandazhevsky YI, Bandazhevskaya G. Cardiomyopathies au Césium-137. *Cardinale* XV **8**:40-43 (2003).

[5] Bandazhevsky YI. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Med Wkly* **133**:488-490 (2003).

[6] Belarus Republic Ministry of Public Health. [Ecological de-adaptation syndrome in children of Belarus and ways to correct it – Method recommendations]. Minsk, Belarus, June 9 (2000). [Article in Russian].

[7] Belrad Institute of Radiation Safety. [Final report of the international expert analysis of the Belrad Institute of Radiation Safety – Radiation monitoring on HRS of children in Belarus Chernobyl region, their effective radiation protection by pectin products and the urgency of issuing the pectin-based food additive Vitapect in the Republic]. Minsk, Belarus, July 20 (2002). [Article in Russian].

[8] Belrad Institute of Radiation Safety. [Final report on work of the third phase in the project Highly-Irradiated Children in Belarus (fourth stage) – Effective removal of ^{137}Cs radionuclides from children by the Vitapect pectin-containing product and preservation and stabilization by it of the balance of vital trace elements (K, Zn, Fe, Cu)]. Minsk, Belarus, April 11 (2004). [Article in Russian].

[9] Bondarev GI, Anisova AA, Alekseeva TE, Syzrantsev IuK. [Evaluation of a pectin with a low degree of esterification as a prophylactic agent in lead poisoning]. *Vopr Pitan* **2**:65-67 (1979). [Article in Russian].

[10] Carr TEF, Harrison GE, Humphreys ER, Sutton A. Reduction in the absorption and retention of dietary strontium in man by alginate. *Int J Radiat Biol* **14**:225-233 (1968).

[11] Chun W, Bamba T, Hosoda S. Effect of pectin, a soluble dietary fiber, on functional and morphological parameters of the small parameters of the small intestine in rats. *Digestion* **42**:22-29 (1989).

[12] Cullen RW, Oace SM. Dietary pectin shortens the biologic half-life of vitamin B12 in rats by increasing fecal and urinary losses. *J Nutr* **119**:1121-27 (1989).

[13] Cummings JH, Southgate DA, Branch WJ, Wiggins HS, Houston H, Jenkins DJ, Jivraj T, Hill MJ. The digestion of pectin in the human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. *Br J Nutr* **41**:477-85 (1979).

[14] Degtiareva TD, Katsnel'son BA, Pirvalova LI, Beresnova OIu, Gurvich VB, Kuz'min SV, Malykh OL. [Use of biologically active substances in preventing the toxic action of some heavy metals]. *Gig Sanit* **5**:71-73 (2001). [Article in Russian].

[15] Dongowski G, Lorenz A, Proll J. The degree of methylation influences the degradation of pectin in the intestinal tract of rats and in vitro. *J Nutr* **132**:1935-1944 (2002).

[16] Drochner W, Kerler A, Zacharias B. Pectin in pig nutrition, a comparative review. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* **88**:367-380 (2004).

[17] Elsenhans B, Sufke U, Blume R, Caspary WF. The influence of carbohydrate gelling agents on rat intestinal transport of monosaccharides and neutral amino acids in vitro. *Clin Sci* **59**:373-80 (1980).

[18] El-Zoghbi M, Sitohi MZ. Mineral absorption by albino rats as affected by some types of dietary pectins with different degrees of esterification. *Nahrung/Food* **45**:114-117 (2001).

[19] Erdman JW, Fahey GC, White CB. Effects of purified dietary fiber sources on beta-carotene utilization by the chick. *J Nutr* **116**:2415-2423 (1986).

[20] Falk JD, Nagyvary JJ. Exploratory studies of lipid-pectin interactions. *J Nutr* **112**:182-188 (1982).

[21] Flourie B, Vidon N, Florent CH, Bernier JJ. Effect of pectin on jejunal glucose absorption and unstirred layer thickness in normal man. *Gut* **25**:936-941 (1984).

[22] Garcia-Diez F, Garcia-Mediavilla V, Bayon JE, Gonzales-Gallego J. Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats. *J Nutr* **126**:1766-1771 (1996).

[23] Girard M. Etude qualitative et quantitative des interactions entre la β-lactoglobuline et la pectine en système dilué. Thèse, Université de Laval, Québec, (2003).

[24] Gres NA, Tkachenko LV, Petrova VS, Prokhorova S. Einfluss der pektinpräparate aif die Dynamic der mikroelementären Zusammensetzung des Kinderbluts. *Sammelwerk des Wissenshaftlichen klinischen Forschunginstitutes für Strahlenmedizin und Endokrinologie. Minsk*:108-116 (1997).

[25] Hollriegl V, Rohmuss M, Oeh U, Roth P. Strontium biokinetics in humans: influence of alginate on the uptake of ingested strontium. *Health Phys* **86**:193-6 (2004).

[26] James WP, Branch WJ, Southgate DA. Calcium binding by dietary fibre. *Lancet* Mar 25;**1**(8065):638-639 (1978).

[27] Kartel MT, Kupchik LA, Veisov BK. Evaluation of pectin binding of heavy metal ions in aqueous solutions. *Chemosphere* **38**:2591-6 (1999).

[28] Kasper H, Rabast U, Fassl H, Fehle F. The effect of dietary fiber on the postprandial serum vitamin A concentration in man. *Am J Clin Nutr* **32**:1847-1849 (1979).

[29] Khokhar S, Kapoor AC. Effect of dietary fibres on bioavailability of vitamin A and thiamine. *Plant Foods Hum Nutr* **40**:259-265 (1990).

[30] Kim M. High-methoxyl pectin has greater enhancing effect on glucose uptake in intestinal perfused rats. *Nutrition* **21**:372-377 (2005).

[31] Kiyozumi M, Mishima M, Noda S, Miyata K, Takahashi Y, Mizunaga F, Nakagawa M, Kojima S. Studies on poisonous metals. IX. Effects of dietary fibers on absorption of cadmium in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **30**:4494-4499 (1982).

[32] Koseki M, Kitabatake N, Doi E, Yasuno T, Ogino S, Kasama M, Doguchi M. Binding of taurocholate by pectin in the presence of calcium ions. *J Food Sci* **52**:1744-1745 (1987).

[33] Lapina VA, Sheshko PM, Pankovets EA, Dontsov AE. Phytosorbent prepared from sunflower husks prevents mercuric chloride accumulation in kidney and muscle of adult rabbits. *Arch Environ Health* **55**:48-50 (2000).

[34] Mellanby E. *Spec Rep Ser Med Res Counc London* (1921).

[35] Miettinen TA, Tarpila S. Effect of pectin on serum cholesterol, fecal bile acids and biliary lipids in normolipidemic and hyperlipidemic individuals. *Clin Chim Acta* **79**:471-477 (1977).

[36] Nesterenko VB, Nesterenko AV, Babenko VI, Yerkovich TV, Babenko IV. Reducing the 137Cs-load in the organism of 'Chernobyl' children with apple-pectin. *Swiss Med Wkly* **134**:24-27 (2004).

[37] Nesterenko VB. Consequences of the Chernobyl accident for Belarus and urgency of radiation protection of the population, especially children. Report at the international symposium « *Prevention of the risks. Let's learn the lessons of Chernobyl* ». Lyon, France, April 1-2 (2005).

[38] Reinhold JG. High phytate content of rural Iranian bread: a possible cause of human zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* **24**:1204-1206 (1971).

[39] Riedl J, Linseisen J, Hoffmann J, Wolfram G. Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women. *J Nutr* **129**:2170-6 (1999).

[40] Ristow KA, Gregory JR 3rd, Damron BL. Effects of dietary fiber on the bioavailability of folic acid monoglutamate. *J Nutr* **112**:750-8 (1982).

[41] Romanenko AYe, Derevyago IB, Litenko VA, Obodovich AN. [Further improvement in the administration of pectin as a preventive agent against absorption of radionuclides by human body]. *Gig Tr Prof Zabol* **12**:8-10 (1991). [Article in Russian].

[42] Rose HE, Quaterman J. Dietary fibers and heavy metal retention in the rat. *Environ Res* **42**:166-175 (1987).

[43] Rowland IR, Mallett AK, Flynn J, Hargreaves RJ. The effect of various dietary fibres on tissue concentration and chemical form of mercury after methylmercury exposure in mice. *Arch Toxicol* **59**:94-98 (1986).

[44] Russian Federation Ministry of Public Health. [Method recommendations for the use of Zosterin-Ultra pectin as an agent of mass prevention at enterprises of the nuclear and other sectors of industry working with radioactive substrates, heavy and polyvalent metals, as well as in areas contaminated by radioactive and other hazardous substances]. February 10 (2003). [Article in Russian].

[45] Saito D, Nakaji S, Fukuda S, Shimoyama T, Sakamoto J, Sugurawa K. Comparison of the amount of pectin in the human terminal ileum with the amount of orally administration pectin. *Nutrition* **21**:914-919 (2005).

[46] Schaus EE, de Lumen BO, Chow FI, Reyes P, Omaye ST. Bioavailability of vitamin E in rats fed graved levels of pectin. *J Nutr* 115:263-70 (1985).

[47] Schwartz SE, Levine GD, Starr CM. Effects of dietary fiber on intestinal ion flixes in rats. *Am J Clin Nutr* **36**:1102-1105 (1982).

[48] Schwartz SE, Levine GD. Effects of dietary fiber on intestinal glucose absorption and glucose tolerance in rats. *Gastroenterology* **79**:833-836 (1980).

[49] Trakhtenberg IM, Litenko VA, Derevyago IB, Demchenko PI, Mikhailovskii SV. [The use of pectin-containing enterosorbents in exposure to radionuclides and heavy metals]. *Lik Sprava* **5**:29-33 (1992). [Article in Russian].

[50] Trakhtenberg IM, Lukovenko VP, Korolenko TK, Ostroukhova VA, Demchenko PI, Rabotyaga TY, Krotenko VV. [Preventive use of pectin for chronic exposure to lead in production]. *Lik Sprava* **1-2**:132-135 (1995). [Article in Russian].

[51] Trakhtenberg IM, Mikhailovskii SV, Litenko VA, Demchenko PI, Derevyago IB. The removal of 85Sr and 137Cs from the rats by pectin-containing oral adsorbents. *Fresenius Environmental Bulletin* **2**:724-729 (1993).

[52] Trakhtenberg IM, Talakin IuN, Leskova GE, Kakovskaia VN, Gridneva NV. [Prophylactic use of pectin in occupational mercurialism]. *Gig Tr Prof Zabol* **7**:33-36 (1980). [Article in Russian].

[53] Van Dick K, Tas S, Robberecht H, Deelstra H. The influence of different food components on the in vitro availability of iron, zinc and calcium from a composed meal. *Int J Food Sci Nutr* **47**:499-506 (1996).

[54] Wapnir RA, Moak SA. Lifshitz, F. Reduction of lead toxicity on the kidney and the small intestinal mucosa by kaolin and pectin in the diet. *Am J Clin Nutr* **11**:2303-2310 (1980).